

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Niveles plasmáticos de L-carnitina y su relación con el
perfil lipídico en pobladores sedentarios a nivel del
mar y en las grandes alturas**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Jorge Juan Martín GARAGORRI ROJAS

Frank Carlos MARCOS PARI

ASESOR

María Elizabeth GONZALES LOAYZA

Lima - Perú

2017

DEDICATORIA

*A mis queridos padres, mamá Caty y papá Pedro por el apoyo infinito que me
brindaron e hicieron culminar una etapa importante de mi vida.*

*A todos aquellos que creen en sí y luchan por sus metas, retándose día a día por
ser mejores seres humanos.*

Frank

DEDICATORIA

A mi madre Reny por haberme apoyado en todo momento, por compartirme sus valores y ser la motivación que me ha permitido ser una persona de bien.

A mi esposa Elsa quien me alienta a superarme, impulsándome y motivándome día a día.

Jorge

AGRADECIMIENTO

Esta tesis, ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de los autores y nuestra asesora, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de cada uno de ellos.

Al Jurado Examinador, por la sapiencia, la dedicación, el apoyo y el tiempo oportuno brindado para la sustentación del presente trabajo:

Presidenta:

QF. HAYDEE ZUÑIGA CACERES

Miembros:

MG. CARRANZA ALVA AMELIA ELIZABETH

MG. GLORIA GORDILLO ROCHA

MG. CHAVEZ HIDALGO ELIZABETH LIZ

Y por supuesto a nuestra estimada asesora DRA. MARÍA ELIZABETH GONZALES LOAYZA por la paciencia, el apoyo, las orientaciones, su gran amistad, además de su entrega incondicional para que la presente investigación se realice de forma correcta y ética profesional.

RESUMEN

I.	INTRODUCCIÓN	13
II.	GENERALIDADES	
1.1.	LÍPIDOS	16
1.1.1.	Clasificación de lípidos	16
1.1.2.	Los ácidos grasos	18
1.1.3.	Metabolismo de lípidos	19
1.1.3.1.	Colesterol	20
1.1.3.2.	Lipoproteínas	20
	a) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	
	b) Lipoproteínas de densidad Intermedia (IDL.	
	c) Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	
	d) Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	
1.1.4.	Metabolismo de lípidos a nivel del mar.	24
1.1.5.	Metabolismo de lípidos en las grandes alturas	25
1.2.	CARNITINA	29
1.2.1.	Biosíntesis de la L-carnitina	30
1.2.2.	Absorción de la L-carnitina	32
1.2.3.	Transporte de la L-carnitina	33
1.2.4.	Deficiencia de la L-carnitina	35
1.2.5.	Excreción de la L-carnitina	36
1.2.6.	Metabolismo de la L-carnitina	37
1.2.7.	Funciones de la L-carnitina	39

III.	PARTE EXPERIMENTAL	41
	2.1 Diseño Experimental	41
	2.2 Materiales y métodos	41
	2.2.1 Materiales, reactivos y equipos	41
	2.2.2 Sujetos de experimentación	42
	• Criterios de inclusión	43
	• Criterios de exclusión	43
	2.2.3 Toma de muestras	44
	2.2.4 Método para la determinación de parámetros bioquímicos	
	• Determinación de glucosa	45
	• Determinación de colesterol Total.	46
	• Determinación de HDL colesterol	48
	• Determinación de LDL colesterol	49
	• Determinación de triglicéridos	50
	• Determinación de L-carnitina	51
	2.2.5 Análisis Estadístico	55
IV.	RESULTADOS	56
	3.1 Análisis descriptivo	
	• Análisis descriptivo de L-carnitina	56
	• Análisis descriptivo de colesterol HDL	58
	• Análisis descriptivo de colesterol LDL	59

•	Análisis descriptivo de triglicéridos	60
•	Análisis descriptivo de colesterol total	61
•	Análisis descriptivo de Glucosa	62
3.2	Prueba de contraste de medias muestrales para L-carnitina	63
3.3	Pruebas de correlación (L-carnitina vs. perfil lipídico)	
3.3.1	Análisis de correlación en población femenina a nivel de mar.	66
3.3.2	Análisis de correlación en población femenina en altura.	67
3.3.3	Análisis de correlación en población masculina a nivel de mar.	68
3.3.4	Análisis de correlación en población masculina en altura.	69
3.4	Pruebas de contraste de medias muestrales agrupadas.	70
3.5	Prueba de correlación para muestras agrupadas.	72
V.	DISCUSIÓN	73
VI.	CONCLUSIONES	78
	ANEXOS	79
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01 – Clasificación de lípidos.

Gráfica N° 02 - Características de las lipoproteínas.

Gráfica N° 03 - Estructura química de la carnitina.

Gráfica N° 04 - Biosíntesis de la L-carnitina.

Gráfico N° 05 - Activación de un ácido graso y translocación del acil-CoA resultante gracias a la L-carnitina.

Gráfica N° 06 - Esquema de reacción del reactivo de glucosa deshidrogenasa GDH-PQQ.

Gráfico N° 07 - Niveles de L-carnitina en hombres y mujeres.

Gráfico N° 08 - Niveles de colesterol-HDL en hombres y mujeres.

Gráfico N° 09 - Niveles de colesterol-LDL en hombres y mujeres

Gráfico N° 10 - Niveles de los triglicéridos en hombres y mujeres.

Gráfico N° 11 - Niveles de colesterol total en hombres y mujeres.

Gráfico N° 12 - Niveles de glucosa en hombres y mujeres.

Gráfica N° 13 - Resumen de medias muestrales para L-carnitina.

Gráfico N° 14 - Comparación de medias entre habitantes de altura y habitantes a nivel del mar.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01 - Distribución de L-carnitina.

Tabla N° 02 - Concentraciones referenciales para perfil lipídico plasmático.

Tabla N° 03 - Estadística descriptiva de L-carnitina por género y altitud.

Tabla N° 04 - Frecuencia de concentración de L-carnitina plasmática en población masculina.

Tabla N° 05 - Frecuencia de concentración de L-carnitina plasmática en población femenina.

Tabla N° 06 - Estadística descriptiva del colesterol-HDL por género y altitud.

Tabla N° 07 - Estadística descriptiva del colesterol-LDL por género y altitud.

Tabla N° 08 - Estadística descriptiva de los triglicéridos por género y altitud

Tabla N° 09 - Estadística descriptiva del colesterol total por género y altitud.

Tabla N° 10 - Estadística descriptiva de la glucosa por género y altitud.

Tabla N° 11 - Resumen de análisis comparativo de variables según altitud de residencia y género.

Tabla N° 12 - Resumen de análisis comparativo de variables según altitud de residencia y género.

Tabla N° 13 - Correlación de spearman entre L-carnitina y perfil lipídico en población femenina a nivel de mar.

Tabla N° 14 - Correlación de spearman entre L-carnitina y perfil lipídico en población femenina a altura.

Tabla Nº 15 - Correlación de spearman entre L-carnitina y perfil lipídico en población masculina a nivel del mar.

Tabla Nº 16 – Correlación de spearman entre L-carnitina y perfil lipídico en población masculina en altura.

Tabla Nº 17 - Contraste de medias para variables agrupadas según altitud de residencia.

Tabla Nº 18 - Correlación de spearman para L-carnitina y perfil lipídico para valores agrupados a nivel del mar.

Tabla Nº 19 - Correlación de spearman para L-carnitina y perfil lipídico para valores agrupados en altura.

RESUMEN

El presente estudio busca probar si la concentración de L-carnitina plasmática tiene correlación con el metabolismo de los lípidos. Para tal efecto se comparará los niveles plasmáticos de dos grupos poblacionales (el sexo masculino y femenino con actividad sedentaria, sin enfermedades metabólicas) con diferentes condiciones de altitud. Un grupo poblacional fue tomado de las grandes alturas del Perú del Centro de Salud Asistencial de Pampa Cangallo, departamento de Ayacucho a 3,900 msnm, que por condiciones naturales viven en un medio hipóxico, mientras el otro grupo son pobladores que habitan en la costa de Lima Metropolitana. En ambos grupos se separó el plasma para la medición de L-carnitina, los niveles de colesterol (colesterol total, HDL, LDL) y triglicéridos fueron medidos por métodos convencionales. La glucosa se determinó en sangre, obtenida por punción dactilar con ayuda de un glucómetro. Al final del estudio, los resultados indican que la concentración de carnitina plasmática en el sexo masculino es mayor en pobladores de las alturas que en los del nivel del mar ($p < 0.05$) a pesar que los valores encontrados para el género masculino se encuentran por debajo de las concentraciones normales reportadas. Con respecto al género femenino existe diferencia entre las muestras de altura y las de nivel del mar ($p < 0.05$) siendo las concentraciones del nivel del mar mayores respecto a las que habitan en la altura. No se encontró correlación entre la L-carnitina y su perfil lipídico ($p > 0.05$).

Palabras clave: L-carnitina, metabolismo lipídico, beta-oxidación, nivel del mar, altura, perfil lipídico, nivel sérico, hipoxia.

SUMMARY

The present study is looking to check out if the plasmatic concentration of the L-carnitine has correlation with lipid metabolism. For this reason, it will be compared the plasmatic levels of two groups (male and female with sedentary activity without metabolic diseases), both with different altitude conditions. One of the population group was taken from the high altitudes of Peru (3900 m.a.s.l) Pampa Cangallo Welfare Health Center located in Ayacucho, where they live in natural habitat conditions of hypoxic environment, the other group are people who live on the coast of metropolitan Lima. In both groups were separated the plasmas to measure carnitine levels. The plasmatic cholesterol (total, HDL, LDL) and triglycerides concentrations were measured by enzymatic conventional methods. The blood glucose level was measured by glucometer and the method of blood sampling was the skin puncture technique. By the end of the study, the results concluded that men living in heights have higher concentration of carnitine than those living at sea level ($p < 0.05$), though the values found for the male gender are below of normal concentrations reported in other studies. With regards to the female gender, there is a statistic difference between the height and sea samples ($p < 0.05$), the sea level concentrations is higher than those living at height. No correlation was found between L-carnitine plasmatic and its lipid profile ($p > 0.05$).

Keywords: L-carnitine, lipid metabolism, beta-oxidation, sea level height, lipid profile, serum, hypoxia.

I. INTRODUCCIÓN

El organismo responde de diversas formas para obtener una adaptación metabólica al medio hipóxico. En el caso del metabolismo de los lípidos se han reportado diversos estudios que demuestran que el colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos se encuentran disminuidos en los habitantes adultos de la altura (Bellido y col. 1993), y que los niveles de ácidos grasos libres se encuentran incrementados (Llerena y col, 1971), demostrando un incremento del metabolismo de los lípidos en condiciones hipóxicas.

La carnitina como aminoácido tiene la función principal de actuar como un vehículo transportador de ácidos grasos de cadena larga que intervienen en el metabolismo de lípidos, para conducirlos al interior de las mitocondrias y metabolizarlos, liberando energía para el organismo.

Se han reportado estudios de cuantificación en suplementación de carnitina exógena y su posterior medición a nivel plasmático; sin embargo, no existen estudios de su relación con el perfil lipídico en diferentes altitudes.

Basado en estos hechos, muchos autores han sugerido que la suplementación de carnitina exógena podría actuar como un quemador de grasas, pues actúa como un vehículo que moviliza y transporta las grasas acumuladas en sus lugares de reserva para conducirlos al interior de las células.

Visto el rol fundamental que cumple la L-carnitina en el metabolismo de lípidos y el hecho de que la oxidación de las grasas pueda ser incrementada cuando hay

disponibilidad de ácidos grasos, esto nos motiva a investigar su posible influencia sobre el perfil lipídico de las personas a diferentes altitudes.

Por lo expuesto, hemos considerado de interés evaluar los niveles plasmáticos de carnitina y su relación con el perfil lipídico en personas con actividad sedentaria del nivel del mar y de las alturas.

HIPÓTESIS

Las concentraciones plasmáticas de L-carnitina y lípidos difieren entre los pobladores de las grandes alturas y los del nivel del mar.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Determinar las concentraciones plasmáticas de L-carnitina y perfil lipídico en pobladores sedentarios a nivel mar y en los que viven en las grandes alturas.
- Relacionar los niveles plasmáticos de L-carnitina con su respectivo perfil lipídico en los diferentes grupos de estudios según la altitud de residencia y sexo.

I. GENERALIDADES

1.1. LÍPIDOS

Los lípidos son biomoléculas orgánicas insolubles en agua y tienen la propiedad de ser extraídos de células y tejidos, son solubles con solventes poco polares, la mayoría de ellos contienen ácidos grasos o derivados de éstos; por lo tanto, hablar de metabolismo de lípidos es sinónimo de hablar del metabolismo de los ácidos grasos.

1.1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Comúnmente los lípidos se dividen en tres grandes grupos en función de su estructura química: simples, compuestos y compuestos asociados como se visualiza en el gráfico N° 01. Los lípidos simples abarcan las grasas y los aceites y por lo tanto resultan ser los más abundantes e importantes. Los lípidos compuestos son aquellos que están integrados por una parte lipídica y otra que no lo es, unidas covalentemente; destacándose los fosfolípidos y los glucolípidos; donde en ocasiones también se incluyen las lipoproteínas. Finalmente, los lípidos derivados o asociados son todos aquellos que no se ubican en ninguna de las subdivisiones anteriores; en esta categoría están los ácidos grasos libres, los carotenoides, las vitaminas liposolubles, el colesterol ¹.

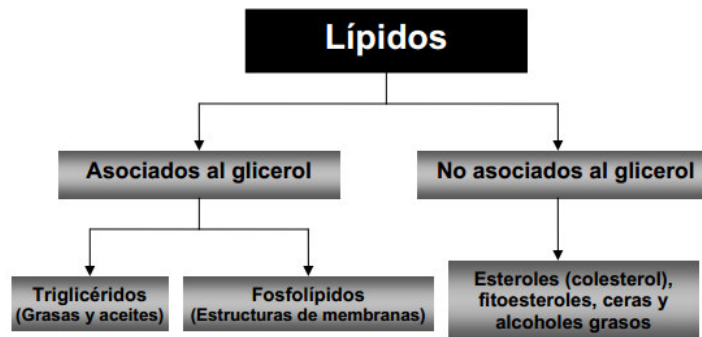


Grafico N° 01 – Clasificación de lípidos

VALENZUELA, A. 1999. El ácido DHA su esencialidad y Requerimientos. *Rev. Chilena de Nutrición* 26(3): 279-287

Aceites y grasas son los lípidos más interesantes. Están formados fundamentalmente por mezclas de triglicéridos, es decir, ésteres de glicerol y tres residuos de ácidos grasos que pueden, o no, ser idénticos. Los triglicéridos simples poseen tres moléculas de ácidos grasos idénticos; los mixtos tienen más de una especie de ácido graso. Una grasa natural suele ser una mezcla de un número bastante elevado de triglicéridos simples y mixtos ².

El glicerol tiene tres grupos hidroxilos reactivos, mientras que los ácidos grasos solo uno. Por lo tanto, con cada molécula de glicerol pueden combinarse tres moléculas de ácidos grasos, eliminándose tres moléculas de agua ³.

1.1.2. LOS ÁCIDOS GRASOS

Los lípidos que utiliza el organismo como fuente de energía son los ácidos grasos libres, de los cuales su forma de almacenamiento son los triglicéridos, estos se encuentran acumulados en el tejido adiposo, el hígado y las lipoproteínas circulantes ⁴.

Los ácidos grasos cumplen funciones biológicas importantes:

- Función estructural; constituyen bloques estructurales mediante la formación de fosfolípidos y glucolípidos encontrándolos en las membranas celulares biológicas.
- Función hormonal; algunas formas derivadas cumplen roles como mensajeros intracelulares, tales como: prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos.
- Función energética; son la mayor fuente de energía metabólica y su almacenamiento en forma triacilglicéridos es más eficiente y cuantitativamente más importante que los carbohidratos en forma de glucógeno ⁵.

Todos poseen una larga cadena hidrocarbonada y un grupo carboxilo terminal.

La clasificación de ácidos grasos está basada en:

- La presencia o no de enlaces dobles en la cadena hidroxicarbonada.

-
- El número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada.
 - La posición de los dobles enlaces en relación con el carbono carboxílico.
 - La posición del primer enlace no saturado en relación al carbono metílico.

En el presente trabajo para clasificar los ácidos grasos se utilizará el número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada, así:

- Ácidos grasos de cadena corta: 2 a 6 carbonos
- Ácidos grasos de cadena media: 8 a 12 carbonos
- Ácidos grasos de cadena larga: 14 carbonos a más.

El tamaño de la cadena carbonada del ácido graso determina la utilización del transportador de L-carnitina para su posterior metabolización en la mitocondria.

1.1.3. METABOLISMO DE LÍPIDOS

Casi todos los tejidos del organismo utilizan ácidos grasos para la obtención de energía, siendo una fuente importante para el tejido muscular, inclusive cuando hay presencia de glucosa. El glicerol puede oxidarse sólo en algunos tejidos; en consecuencia, la mayor parte de él se transporta al hígado en donde puede oxidarse para liberar energía o utilizarse en la síntesis de nuevos triglicéridos.

El hígado es un órgano importante del metabolismo de los lípidos y en gran parte tiene a su cargo la regulación de la concentración y disponibilidad de los lípidos en el organismo. Entre sus funciones importantes tenemos: 1)

Síntesis de triglicéridos a partir de carbohidratos y en menor grado de proteínas; 2) Síntesis de otros lípidos como fosfolípidos y colesterol; 3) Desaturación de ácidos grasos y 4) Degradación de triglicéridos para la generación de energía.

1.1.3.1. EL COLESTEROL

El colesterol es una de las biomoléculas más estudiadas. Muchos de los más famosos científicos de este siglo han estudiado su biosíntesis. El colesterol endógeno deriva del acetato a través de una etapa intermedia limitante de la velocidad de síntesis en la que la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa convierte a la HMG-CoA en ácido mevalónico. El hígado y el intestino delgado son las fuentes principales de colesterol lipoprotéico endógeno.

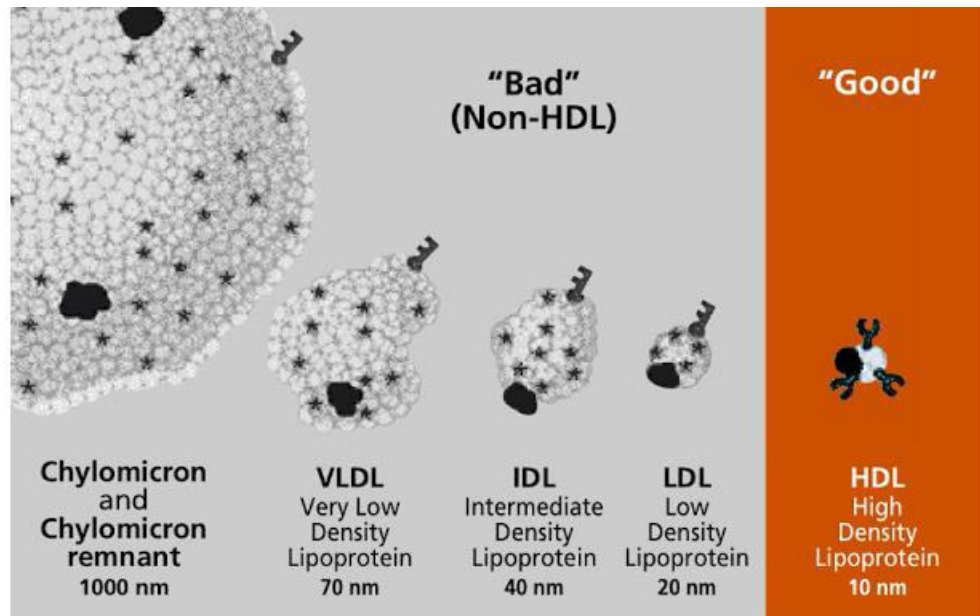
La dieta puede aportar una cantidad variable de colesterol. En personas normales ese colesterol determina una disminución en la biosíntesis endógena ⁶. En general, el organismo puede fabricar todo el colesterol que necesita, pero en la mayoría de los individuos entre el 20 % y el 40% del colesterol proviene de los alimentos. Tanto el colesterol endógeno como el dietético intervienen en varios procesos importantes: producción de hormonas esteroideas y síntesis de ácidos biliares.

1.1.3.2. LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas plasmáticas son compuestos asociados de lípidos y proteínas que circulan en el plasma sanguíneo. Mediante el ensamble de

las lipoproteínas, los lípidos pueden ser transportados a través del plasma, en un medio fundamentalmente acuoso. En la gráfica N° 02 se muestra la composición de cada tipo de lipoproteína, estas poseen un diseño esférico con un núcleo formado por diferentes cantidades de triglicéridos y ésteres de colesterol, se encuentran rodeadas de una monocapa de colesterol no esterificado (colesterol libre), fosfolípidos y proteínas especializadas llamadas apolipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con su densidad y con su movilidad electroforética.

Las lipoproteínas plasmáticas más importantes en orden ascendente de densidad y descendente de tamaño, son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Varios tipos de dislipidemias pueden alterar la estructura y la composición de las lipoproteínas. Por ejemplo, en la mayoría de las personas con hipertrigliceridemia, la relación proteínas/lípidos neutros de las partículas de LDL es más alta de lo normal. En la hipercolesterolemia familiar, las LDL tienen alto contenido de ésteres de colesterol. El estado nutricional y las diferencias individuales genéticamente determinadas, hacen que las concentraciones de las lipoproteínas en el plasma sean muy variables ⁷.



Grafica N°02 - Características de las lipoproteínas

Clasificación de Lipoproteínas. Fuente: Ana Sofía de Agrela

a) Lipoproteínas de muy Baja densidad (VLDL): Son precursoras de las lipoproteínas de baja densidad. Tienen un diámetro de 30-100 nm, una densidad entre 0.94 y 1.019 y migran en la zona de las pre- β globulinas en la electroforesis. Su componente lipídico fundamental son los triglicéridos en un 52 % de origen endógeno, aunque contienen un 22 % de colesterol libre y esterificado.

b) Lipoproteínas de densidad Intermedia (IDL): De forma y conformación muy similar a la LDL. Están caracterizadas por elevados niveles de colesterol, principalmente en la forma de ésteres colestéricos.

c) Lipoproteínas de baja densidad (LDL): Tienen un diámetro de 20-25 nm y una densidad entre 1.019 y 1.063. Su migración electroforética se

realiza en la zona de las β -globulinas y están constituidas fundamentalmente por colesterol en alrededor del 50 %.

Estas cantidades de colesterol y ésteres son habitualmente 65 % del colesterol plasmático total. Su importancia radica en el conocimiento de la homeostasis del colesterol que puede comprenderse revisando las consecuencias que tienen las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol cuando se mantiene de forma prolongada.

d) Lipoproteínas de alta densidad (HDL): Son un tipo de lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado, éstas pueden retirar el colesterol de las arterias y transportarlo de vuelta al hígado para su excreción. No es una amenaza para la salud cardiovascular del cuerpo (en contraposición con el LDL o colesterol malo). Los HDL son las lipoproteínas más pequeñas y más densas y están compuestas de una alta proporción de proteínas. Los hombres suelen tener un nivel notablemente inferior de HDL que las mujeres (por lo que tienen un riesgo superior de padecer enfermedades del corazón). Estudios epidemiológicos muestran que altas concentraciones de HDL superiores a 60 mg/dL) tienen un carácter protector contra las enfermedades cardiovasculares (como la cardiopatía isquémica e infarto de miocardio). Bajas concentraciones de HDL (menores a 35 mg/dL) suponen un aumento del riesgo de estas enfermedades, especialmente para las mujeres.

1.1.4. METABOLISMO DE LÍPIDOS A NIVEL DEL MAR

El metabolismo es el conjunto de procesos bioquímicos que se producen en las células, catalizadas por enzimas que tienen como objetivo la obtención de energía y biomoléculas para las diferentes funciones vitales.

En el hombre, entre el 95 y 98 % del total de los ácidos grasos presentes en el plasma sanguíneo está contenido en los ésteres de ácidos grasos como: triglicéridos, fosfolípidos y ésteres del colesterol, estos ésteres de ácidos grasos se encuentran principalmente en forma de lipoproteínas plasmáticas, siendo éste un mecanismo clave para la obtención de energía metabólica bajo la forma de ATP por parte de organismos aeróbicos ⁸.

La β -oxidación de los ácidos grasos lineales es el principal proceso productor de energía, pero no el único. Algunos ácidos grasos como los de cadena impar o los insaturados requieren para su oxidación modificaciones de la β -oxidación o rutas metabólicas distintas. La beta-oxidación se produce mayoritariamente en la matriz mitocondrial en condiciones aeróbicas, aunque también se llega a producir dentro de los peroxisomas.

El paso previo es la activación de los ácidos grasos a acilcoenzima A (acilCoA, $R-CO-S-CoA$) que tiene lugar en el retículo endoplasmático liso (REL) o en la membrana mitocondrial externa, donde se halla la acil-CoA sintetasa, enzima que cataliza esta reacción:

El ácido graso se une a la coenzima A (CoASH), reacción que consume dos enlaces de alta energía del ATP.

Posteriormente debe usarse un transportador, la carnitina cumple la función de movilizar las moléculas de acil-CoA al interior de la matriz mitocondrial, debido a que la membrana mitocondrial interna es impermeable a los acil-CoA. Esta función de la L-carnitina es el rol más importante que posee y es de encargarse de llevar los grupos acilo al interior de la matriz mitocondrial.

1.1.5. METABOLISMO DE LÍPIDOS EN LAS GRANDES ALTURAS

Más de 40 millones de personas de todo el mundo viven en lugares por encima de los 3000 m.s.n.m. En estos escenarios el metabolismo está sometido a diversos factores externos como la escasa presión parcial de oxígeno. Esta reducida presión parcial de oxígeno, característica de las grandes alturas produce un estado de hipoxia con mucha influencia en el organismo humano ¹⁰. La adaptación humana a semejantes ambientes depende no solo de factores fisiológicos y morfológicos, sino que también de factores socioculturales así como modificaciones en las conductas de convivencia. El ambiente de altura es un complejo ecológico multifactorial, cuyos fenómenos naturales determinantes son: La disminución de la presión barométrica, a medida que se asciende se produce una disminución de la presión del oxígeno (PO_2) en el aire a respirar ⁹, la disminución de la cantidad de moléculas de oxígeno por litro de aire y la disminución de la presión de oxígeno, es la que crea el problema de altura, ya que la dificultad de adquirir oxígeno a nivel del alveolo pulmonar se incrementa, sin embargo el organismo desarrolla mecanismos compensatorios^{11,10}. Considerar que, la

adaptación a estos medios extremos logra modificar conductas, las cuales son reflejadas en hábitos la alimentación y modo de vida.

El organismo humano tiene una gran capacidad de adaptación, siendo capaz de modificar sus actividades y funciones en relación a cambios que se producen en el medio interno, las cuales pueden tener su origen o estar influenciados por cambios provenientes del medio externo. La exposición a la altura produce una serie de modificaciones en la homeostasis, generando la adaptación del organismo y mejorando su respuesta ante el mismo estímulo, esto es conocido como el fenómeno de la sobrecompensación.

De la misma forma, el organismo humano tiene un funcionamiento básicamente aeróbico, está habituado a "trabajar" en condiciones estándares; la concentración de normoxia del oxígeno en aire es de 20.9 % a nivel del mar, pero a nivel tisular y celular la concentración es del 3.0 a 5.0 % de oxígeno, esta concentración es muy sensible ante cualquier cambio produciéndose una serie de mecanismos de adaptación que intentan contrarrestar las diferencias iniciales ¹².

Ante un cambio en el medio interno, como es una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, bien sea por una disminución del contenido de oxígeno del aire que respiramos, o por problemas respiratorios que limitan el paso de aire a nivel bronquial (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, EPOC), la adaptación del organismo viene dada por un aumento del Factor Inducible por la Hipoxia (HIF) que da lugar a la estimulación de diferentes hormonas,

proteínas, entre ellas la eritropoyetina y en caso de que se mantenga este aumento del HIF, a mediano y/o largo plazo se producirá un aumento del contenido de hemoglobina en sangre para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno y limitar de alguna manera los efectos de la insuficiencia a nivel respiratorio. Igualmente a nivel capilar existe una proliferación para mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos y a nivel celular se produce una mejora a nivel de los procesos de formación de energía.

Tomando datos de diferentes estudios publicados de parámetros hematológicos en poblaciones andinas, los habitantes de altura han nacido y vivido en esta condición ambiental tras varias generaciones y poseen concentraciones altas de hemoglobina, dicha concentración es proporcional al grado de altitud de residencia.

La vida en las alturas representa una situación de mayor demanda energética para el individuo, la cual es compensada a costa de diferencias morfológicas y fisiológicas. Los valores de producción de calor metabólico basal en reposo en pobladores de altura son mayores comparados con los habitantes de la costa ^{13,14}. Según Llerena y col 1971, los ácidos grasos no esterificados (ácidos grasos libres) presentan concentraciones más elevadas en plasma en medios hipóxico y su disponibilidad está en función a la velocidad relativa de hidrolisis y resíntesis de triglicéridos, cuando la hidrolisis excede la síntesis los ácidos grasos no esterificados son liberados ¹⁵, este proceso está controlado hormonalmente como mecanismo para

combatir las aumentadas necesidades de fuente de energía no hidrocarbonadas que se presentan en un medio de hipoxia o frío ¹⁶.

Las poblaciones aborígenes del occidente de América del Sur y parte de la sierranía peruana se caracterizan por poseer un reducido polimorfismo genético, un buen estado de salud y fortaleza física. Sumando a esto la escasa incidencia de enfermedades cardiovasculares y trombopatías han sugerido realizar estudios comparativos relacionados al metabolismo de lípidos frente a pobladores de la costa ¹⁷.

Los lípidos son la principal fuente de reservas energéticas del organismo, un individuo de 70 kg normal, está representando unas 160,000 Kcal, los lípidos se caracterizan por ser compuestos inertes químicamente, lo cual es una ventaja para su uso y función principal de almacenamiento energético, los contenidos en grasa de la especie humana es de 21 % en el hombre y 26 % en mujeres.

Las actividades diarias en las grandes alturas poseen mayor demanda y dependencia metabólica de la glucosa por lo tanto, comprender los efectos y cambios en el metabolismo como el incremento de la tasa metabólica basal (TMB), la disminución de disponibilidad de oxígeno en tejidos periféricos y la reducción de VO_2 máx. en las grandes alturas es de gran importancia ¹⁸.

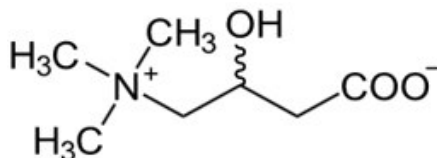
El incremento de la tasa metabólica como mecanismo compensatorio es modulado por agentes externos como: el frío y la altitud. Estos agentes moduladores de estrés han demostrado según estudios, la disminución del perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL) en pobladores de la sierra peruana ¹⁶. El territorio peruano posee una gran diversidad geográfica, climática y étnica, y desde muchos años sus pobladores han vivido en esas condiciones. Las regiones de la costa y de la sierra del Perú comparten la misma carga genética pero están sometidas a condiciones ambientales distintas.

Estas afirmaciones son similares a estudios experimentales realizados en otros continentes como la Expedición al Kilimanjaro del continente asiático y el estudio del perfil lipídico en la población de habitantes del Megalaya en la India ^{19, 20}.

1.2. CARNITINA

La carnitina, también llamada vitamina B₁₁ o “T”, es una amina cuaternaria trimetilada (3-hidroxi-4-N-trimetilaminobutanoato) que es requerida para la oxidación de la cadena larga de ácidos grasos. La carnitina fue descubierta en extractos de músculos en 1905 y luego se observó como factor esencial del crecimiento en gusanos de harina. Desde entonces, el rol de la carnitina como nutriente ha sido extensamente investigado incluyendo su rol en la nutrición infantil, atletas, poblaciones para estudios clínicos y adultos

mayores. La gráfica N° 03 representa su estructura química, esta fue determinada en el año 1927 ^{21, 22, 23}.



Grafica N°03 -: Estructura química de la carnitina

Vaz, Wanders RJA.²⁹ 2002. Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem. J. 361: 417-429

Su rol primordial en el metabolismo fue elucidado en 1955, cuando Friedman L. y Fraenkel C. descubrieron la acetilación reversible por la Acetil CoA, y cuando Fritz J descubrió que el principal rol de la carnitina es acelerar el proceso de oxidación de ácidos grasos y de esta manera la ulterior producción de energía en homogenatos de hígado ⁴. La deficiencia de carnitina fue descubierta en 1972 ²⁴.

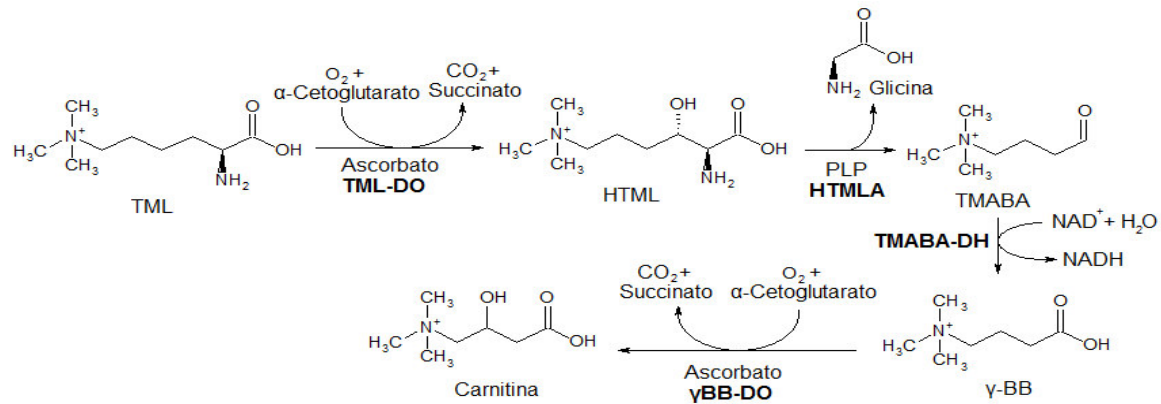
1.2.1. Biosíntesis de la L-carnitina

Las fuentes de carnitina endógena son sumamente importantes para mantener las concentraciones del mismo organismo, estas son las que provee entre el 60 % al 70% de la carnitina total, las principales fuentes exógenas se encuentran en alimentos basados en aminoácidos de lisina y metionina ^{25, 26}. La tasa de biosíntesis de la L-carnitina en humanos está en el rango de 0,16 a 0,48 mg/kg de peso corporal/día ²⁷. Por tanto, una persona de 70 kg sintetizará de 11 a 34 mg de L-carnitina al día.

En los animales, la carnitina se sintetiza principalmente en el hígado y el riñón a partir de los aminoácidos lisina y metionina aportando los átomos de carbono, nitrógeno y grupos metilos respectivamente ²⁸.

En muchas proteínas, los residuos de lisina pueden sufrir mono-, di- y trimetilación. Al hidrolizarse estas proteínas, uno de los aminoácidos obtenidos es la N6,N6,N6-trimetil lisina (TML), que se emplea como precursor de la biosíntesis de carnitina. Por acción de la enzima trimetil lisina dioxigenasa (TML-DO, EC 1.14.11.8) se hidroxila la posición 3 de la TML para formar la 3-hidroxi-N6,N6-trimetil lisina (HTML) en presencia de oxígeno diatómico como agente oxidante, α -cetoglutarato como aceptor de electrones, además de hierro (II) y ácido ascórbico como cofactores. Esta reacción es la única que se lleva a cabo en la mitocondria, mientras que las siguientes tienen lugar en el citosol. La HTML sufre una condensación aldólica inversa para formar glicina y N4,N4,N4-trimetilaminobutiraldehído (TMABA). En este paso se requiere la enzima hidroxitrimetil lisina aldolasa (HTMLA, EC 4.1.2."X") y fosfato de piridoxal como cofactor. El grupo aldehído se oxida a ácido carboxílico para formar la γ -butirobetaina (γ BB) gracias a la enzima trimetilaminobutiraldehído deshidrogenasa (TMABA-DH, EC 1.2.1.47), que requiere NAD⁺ como aceptor de electrones. La γ -butirobetaina se hidroxila en la posición 3 para dar como producto final la carnitina, reacción catalizada por la enzima butirobetainadioxigenasa (γ BB-DO, EC 1.14.11.1), que requiere hierro (II), 3-oxoglutarato y ácido ascórbico

como cofactores ⁷. En la gráfica N° 04 representa el mecanismo de síntesis de la carnitina



Grafica N°04 - Biosíntesis de la L-carnitina

Vaz, Wanders RJA.²⁹ 2002. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.* 361: 417-429

1.2.2. Absorción de L-Carnitina

La absorción de la L-carnitina por el tracto gastrointestinal tanto a partir del transporte activo como pasivo a través de las membranas de los enterocitos, depende de la cantidad consumida por la vía enteral ³⁰. Por ejemplo una dieta con alto contenido de carnitina (dieta mayor a 6 gramos de l-carnitina), se absorbe aproximadamente entre el 5 al 15 %, y en una dieta con bajo contenido proteico (menor a 1 gramo de l-carnitina) se absorbe más del 75 %, la porción no absorbida es degradada a trimetil lisina y gamma-butirobetaina. Del porcentaje no absorbido se presume que un 25 % puede ser acetilado en la mucosa intestinal ²⁵. Los resultados de los estudios indican que la carnitina oral es un 54-87% biodisponible a partir de dietas occidentales convencionales ³¹. Según el estudio de Rebouche CJ, la

biodisponibilidad de la L-carnitina a partir de suplementos orales (dosis entre 0,5 a 6 gramos) está en el orden del 14 al 18 % de la dosis total y la máxima concentración se alcanzan a 3.5 horas después de la dosis oral, teniendo una vida media de 15 horas aproximadamente ³².

1.2.3. Transporte de L-carnitina

Luego de ser sintetizada la carnitina es transportada a través de la circulación sanguínea y es tomada por otros tejidos a través del transportador activo Na⁺ dependiente. El transportador de Na⁺ dependiente (OCTN2) es responsable del transporte interno de la carnitina a los diferentes tipos de tejidos.

La concentración de L-carnitina está localizada en diferentes órganos del cuerpo variando su concentración en cada uno de ellos ^{26,33}, esta concentración es extremadamente dinámica entre L-carnitina y acilcarnitina dependiendo del proceso metabólico que participe ³³, se mueve hacia el tracto gastrointestinal (después de la absorción), al hígado (después de la síntesis), al riñón (para la eliminación) y a los tejidos como los del corazón y el músculo esquelético para su funcionamiento. El tejido muscular y el plasma tienen una relación en sus concentraciones que varían en el rango de 100:1. El plasma sanguíneo tiene la función de ser el medio transportador de la carnitina y la acilcarnitina hacia los tejidos periféricos, por ello la concentración plasmática de carnitina es relativamente más baja comparado con la de otros órganos (ver tabla N°01). La concentración de L-carnitina libre

normal en plasma varía entre los 30 a 50 $\mu\text{mol/L}$ ³⁴. La l-carnitina presente en el hígado interactúa rápidamente con la carnitina plasmática y tiene una vida media de 1 a 2 horas. El músculo esquelético no se comunica directamente con el plasma y la vida media de la carnitina es de varios días, por lo tanto, cambios en el contenido de carnitina en el hígado aparecen rápidamente en el plasma, mientras que los cambios en el músculo esquelético no son perceptibles fácilmente en el plasma ³⁵. El riñón, hígado, corazón, músculo esquelético contienen carnitina en concentraciones elevadas comparadas con las del plasma. Debido a la gran cantidad de músculo esquelético, la mayor cantidad del total de carnitina se halla presente en éste, y en menor cantidad en el espacio extracelular y en el plasma.

El estado de la L-carnitina en humanos varía con el sexo, edad, composición del cuerpo y tipo de alimentación ^{26, 36}.

Tabla N° 01 – Distribución plasmática de L-carnitina.

Concentración de L-Carnitina	
Tejido / Compartimento	Carnitina total $\mu\text{mol/L}$
Plasma	40
Fluido extracelular	40
Hígado	940
Riñón	500
Corazón	1300
Musculo esquelético	4200

BRASS E. Pivalate Generating produng and carnitine homeostasis in man.

1.2.4. Deficiencia de L-Carnitina

La deficiencia de carnitina se clasifica en dos grandes grupos; la deficiencia sistémica, que afecta a todo el organismo y de poca frecuencia y la deficiencia miopatía, que afecta al tejido muscular y es la más común.

Deficiencia primaria o sistémica, es debido a una variedad de factores genéticos que influyen en el transporte de la carnitina para su posterior ingreso a la célula.

Deficiencia secundaria, es la más común, es originada por un desorden metabólico dentro de la mitocondria, el bloqueo de las rutas metabólicas a nivel mitocondrial trae como consecuencia la acumulación de residuos acílicos intermedios.

Independientemente de la etiología, la deficiencia secundaria de carnitina se caracteriza clínicamente por concentraciones plasmáticas de carnitina libre menores de 20 $\mu\text{mol/L}$ y un incremento entre las proporciones acilcarnitina/carnitina libre de 0,4 a más ³⁷.

Algunas causas conocidas de deficiencia de L-carnitina son:

- Deficiencia de lisina o metionina (aminoácidos precursores)
- Deficiencia de hierro, vitaminas C, B₃ o B₆ (otros factores precursores)
- Fallo genético en la síntesis de l-carnitina.
- Mala absorción intestinal de la misma.
- Problemas hepáticos o renales que afecten a la síntesis.

-
- Defectos en el transporte de la L-carnitina desde su lugar de síntesis y absorción (origen) hacia los órganos de destino.
 - Aumento de la necesidad de L-carnitina causada por una dieta excesiva en lípidos, por el estrés, por el consumo de ciertas drogas (anticonvulsivos como el ácido valproico) y por la causa de ciertas enfermedades.

1.2.5. Excreción de L-carnitina

En las células de los mamíferos no hay reacciones catabólicas que involucren a la molécula de L-carnitina y la única ruta de excreción es a través de la orina. El riñón excreta L-carnitina y acilcarnitinas de cadenas cortas bajo la forma de ésteres de L-carnitina como la acetil L-carnitina, el 95 % de esta excreción es reabsorbido, este mecanismo puede bloquearse cuando los transportadores se saturaren (esta reacción es saturable con una transporte máximo de 60 de 100 μmol) ³⁸.

Existen condiciones que desfavorecen el proceso de reabsorción renal: las dietas ricas en grasa (pobres en carbohidratos), las dietas ricas en proteínas, el embarazo, y ciertos estados patológicos (p.e. el hipertiroidismo aumenta la excreción urinaria de L-carnitina, mientras que el hipotiroidismo la disminuye) ³⁹. La L-carnitina dietética o suplementaria que no es absorbida por los enterocitos es degradada por las bacterias colónicas para formar principalmente dos productos, trimetilamina y gamma-butirobetaina. La gamma-butirobetaina es eliminada en las heces; la trimetilamina es eficientemente absorbida y metabolizada a trimetilamina-N-óxido, el cual es

excretado en la orina. Las personas saludables excretan entre 5 μmol de carnitina/kg/día, lo que es equivalente a 400 μmol /día de L-carnitina para una persona con peso promedio de 80 kg.

1.2.6. Metabolismo de la L-carnitina

La carnitina es un zwitterion soluble en agua que tiene múltiples funciones intracelulares importantes. En células procariontes (bacterias), en su gran mayoría la carnitina ayuda a soportar el estrés osmótico debido a las condiciones extremas de bajas temperaturas y salinidad que se encuentran expuestas ^{40, 41}. En células eucariontes, cumple la función de llevar los grupos acilo al interior de la matriz mitocondrial.

A continuación en el gráfico N° 05, se detalla el mecanismo bioquímico de la L-carnitina en la degradación de ácidos grasos.

- a. La enzima carnitina palmitoiltransferasa I (CPTI), ubicada en la membrana mitocondrial externa, escinde el coenzima A de la molécula de acil-CoA, al tiempo que une la carnitina disponible en el espacio intermembranario, originando acilcarnitina; el CoA queda libre y puede salir al citosol para activar otro ácido graso.
- b. A continuación, una proteína transportadora, llamada carnitina-acilcarnitina translocasa, situada en la membrana mitocondrial interna, transfiere la acilcarnitina a la matriz mitocondrial, donde la carnitina palmitoiltransferasa II (CPTII) escinde la carnitina y une al ácido graso una molécula de CoA de la matriz; se regenera así el acil-CoA.

- c. La carnitina se devuelve al espacio intermembranario mediante la translocasa y puede reaccionar de nuevo con otro acil-CoA, repitiéndose el ciclo.

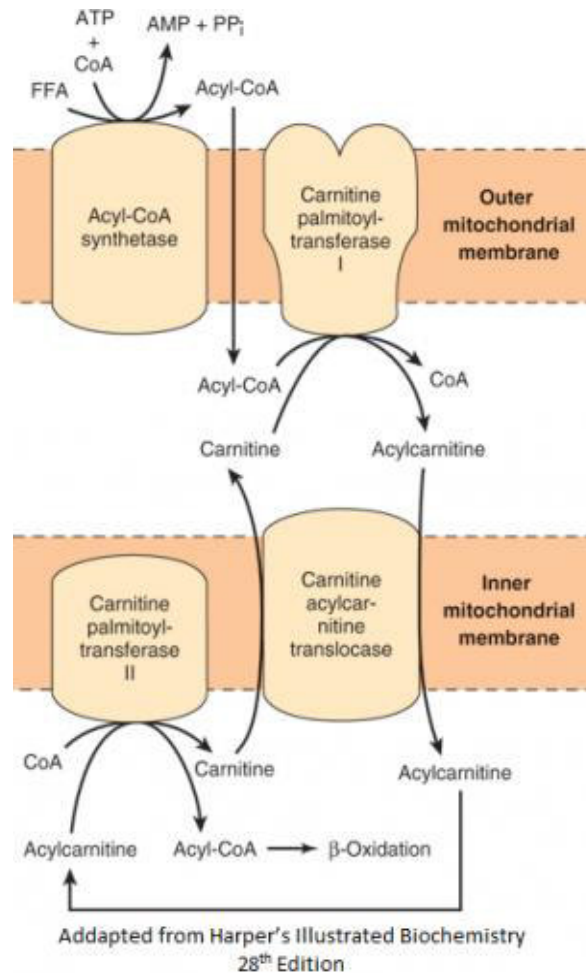


Grafico N° 05- Activación de un ácido graso y translocación del acil-CoA resultante gracias a la L-carnitina

1.2.7. Funciones de la L-carnitina

La L-carnitina juega un rol importante en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, específicamente en el transporte estos sustratos al interior de la matriz mitocondrial lugar donde se lleva a cabo la beta-oxidación, otras funciones no han sido confirmadas todavía, aunque en la actualidad muchos investigadores han identificado la función homeostática mitocondrial en la eliminación de los metabolitos tóxicos de acil-CoA (grupos acilos) acumulados bajo la forma de acilcarnitina. Actualmente se está investigando si dosis adicionales de L-carnitina podrían influenciar en el mecanismo de oxidación de los ácidos grasos en sujetos que mantengan deficiencia de L-carnitina como también en sujetos normales y sin deficiencia ⁴².

Cabe señalar, que los estudios no siempre han encontrado relación alguna entre las concentraciones plasmáticas y las concentraciones intracelulares, que es el lugar donde se da el metabolismo de lípidos ⁴³.

Actualmente, la L-carnitina es utilizada con fines terapéuticos ya conocidos, como por ejemplo: En el campo cardiovascular, en el tratamiento de la isquemia miocárdica aguda y crónica, en angina pectoris, en arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca ⁴⁴. En nefrología, la carnitina se ha administrado a pacientes urémicos crónicos que están sometidos a un tratamiento regular de hemodiálisis con el propósito de contrarrestar la astenia muscular y el ataque de calambres musculares, para el tratamiento de ciertas miopatías y distrofias musculares. Otro uso terapéutico es el

restablecimiento del ratio HDL/LDL+VLDL al valor normal y también en nutrición parenteral de pacientes hospitalizados.

Se han realizado estudios con respecto al efecto de la L-carnitina suministrado por 120 días en el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con estrés metabólico (pacientes dializados con insuficiencia renal crónica), obteniendo reducción de los niveles altos de triglicéridos e incrementando la relación HDL/Colesterol total, relación conocida como el índice de Castelli ⁴⁵.

II. PARTE EXPERIMENTAL

El presente trabajo tiene como finalidad cuantificar los niveles plasmáticos de carnitina total y perfil lipídico en personas con hábitos sedentarios que habitan sobre el nivel del mar y las grandes alturas.

2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

2.2. MATERIALES Y MÉTODO

2.2.1. MATERIALES Y REACTIVOS

Para la recolección de las muestras:

- Agujas hipodérmicas estériles calibre 21G x 1.00" (0.8x25mm)
- Algodón y esparadrapo Transpore 3M.
- Jeringas estériles desechables de 5 mL.
- Guantes desechables.
- Tubos colectores Vacutainer de 6 mL con anticoagulante EDTA.

Para el procesamiento de muestra:

- Reactivo enzima Colesterol total x 250 mL, marca: Wiener.
- HDL colesterol R.P. x 100 determinaciones, marca: Wiener.
- TG–Color GPO/PAP AA 2x50 mL 100 determinaciones, marca: Wiener.
- L-carnitina Assay Kit 100 determinaciones, marca Biovision

-
- Tiras reactivas AccuCheck Activa 50, marca: Roche

Para el transporte y conservación de las muestras:

- Hielos gel de 150 mL 15 x 10 cm, marca: Frio pack.
- 04 coolers de refrigerantes, cajas frigoríficas y freezer de congelación.

2.2.2. SUJETOS DE EXPERIMENTACIÓN

El estudio se realizó entre los meses de enero y marzo del año 2012, las tomas de muestras de sangre fueron:

Primer grupo: pobladores de la sierra peruana de la comunidad de los Morochucos en colaboración con el Centro de Salud Pampa Cangallo, ubicada en el distrito de Los Morochucos, provincia de Pampa Cangallo, departamento de Ayacucho a una altitud de 3,900 m.s.n.m. representando a las grandes alturas.

El segundo grupo: fueron representando a los habitantes del nivel del mar fueron estudiantes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, todos con residencia en Lima Metropolitana, representando a los habitantes del nivel del mar.

- Universo: Personas sedentarias que habitan a nivel del mar y en las grandes alturas
- Población: Persona adultas sedentarias aparentemente sanas.
- Muestra: Se dividió en 4 grupos, según detallamos a continuación:

-
- Grupo femenino “F-NM”: Mujeres que habitan a nivel mar.
 - Grupo femenino “F-ALT”: Mujeres que habitan en la altura.
 - Grupo masculino “M-NM”: Hombres que habitan a nivel del mar.
 - Grupo masculino “M-ALT”: Hombres que habitan en altura.

Criterios de inclusión:

- ✓ Edades entre 18 y 50 años
- ✓ Personas sedentarias, según la Organización Mundial de la Salud son aquellas que realizan poco movimiento o agitación en sus actividades diarias.
- ✓ Actividad: Personas que en su vida diaria no realicen algún sistema de ejercicios físicos que estimule su tasa metabólica.
- ✓ Personas que habitan por un periodo mínimo de 2 años según grupo de estudio al que pertenecen (altitud).

Criterios de exclusión:

- ✓ Personas con obesidad severa.
- ✓ Personas diabéticas.
- ✓ Personas con insuficiencia hepática y renal.
- ✓ Personas con alcoholismo crónico.
- ✓ Personas que reciban algún tipo de tratamiento endocrinológico.

-
- ✓ Personas que tengan hábitos o predisposición para realizar ejercicios físicos (ejercicios aeróbicos).
 - ✓ Personas hipertensas.
 - ✓ Personas que no sean propias del lugar de estudio o que habiten en altitudes menores.

Contando con el consentimiento informado por escrito de los sujetos de estudio, se procedió con la recolección de muestras en estado de ayunas, la muestra fue de 5 mL de sangre venosa (vena media cubital) del antebrazo en tubos vacutainer con EDTA.

2.2.3. TOMA DE MUESTRAS

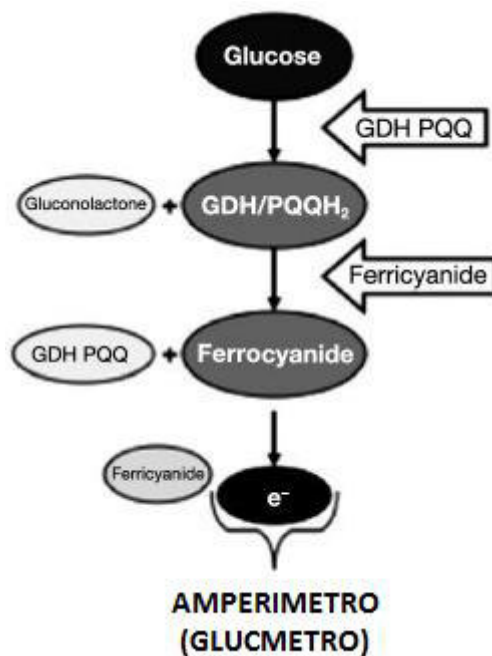
Para los grupos de las grandes alturas tanto en hombres y mujeres, las tomas fueron realizadas por el personal especializado de enfermería del Centros de Salud de Pampa Cangallo, Las muestras fueron tomadas en ayunas entre las 07:00 y 08:00 a.m. Los plasmas se enviaron a la ciudad de Lima manteniendo la cadena de frío de 2 a 8 °C, estos fueron almacenados en el congelador del Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM a una temperatura entre -15 °C a - 20 °C. Las muestras provenientes de los grupos del nivel del mar fueron extraídas por el personal del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC).

2.2.4. MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Determinación de glucosa

Fundamento:

Se utilizó el sistema Accu-Check Active© Roche, este análisis se fundamenta en la determinación fotométrica de la glucosa mediante tinción de glucosa con deshidrogenasa, la reacción electroquímica genera un flujo de electrones (impulso eléctrico) que es detectado por el cátodo del dispositivo glucómetro. Este método es llamado reacción mediante glucosa deshidrogenasa pirrolquinaquinona o GDH-PQQ).



Gráfica N° 06 - Esquema de reacción del reactivo de glucosa deshidrogenasa GDH-PQQ

DESAI, Rajiv.i Self Monitoring (measurement) of blood glucose (SMGB), November 1, 2014

Procedimiento

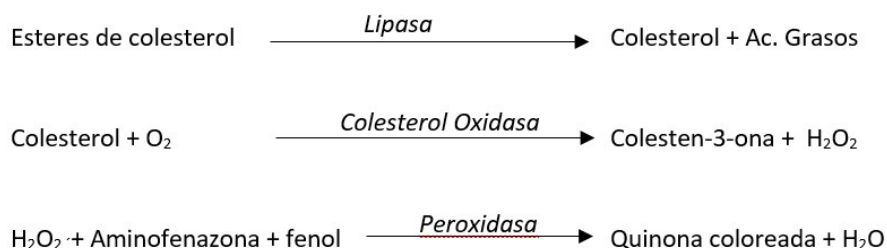
La toma de muestra fue realizada con un dispositivo de punción o lanceta, esta fue utilizada para realizar una pequeña incisión sobre la yema del dedo índice hasta obtener una gota homogénea de sangre capilar y luego aplicarla sobre la tira reactiva para su posterior lectura.

Determinación de colesterol total.

Método enzimático colesterol oxidasa/ peroxidasa.

Fundamento

El colesterol se determina por acción de las enzimas colesterol éster hidrolasa y colesterol oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol y la segunda enzima oxida el colesterol libre producido por la primera enzima, produciendo peróxido de hidrogeno, la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que se absorbe a 505 nm a una temperatura de 37 °C, esta reacción es óptima a una pH 7,4.



Procedimiento

1. Condiciones del ensayo:

- Longitud de onda..... 505 nm
- Cubeta 1cm paso de luz
- Temperatura..... 37 °C.

2. Se calibró el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

3. Se pipeteó en una cubeta las siguientes cantidades:

	Blanco	Standar	Muestra
Reactivo de trabajo (ml)	1,0	1,0	1,0
Estándar (µL)	-	10	-
Muestra (µL) (suero)	-	-	10

4. Se mezcló e incubó por 5 minutos a 37 °C.

Se procedió a leer la absorbancia (A) del estándar y de la muestra, frente al blanco del reactivo.

Cálculo

$$\frac{(A) \text{ Muestra}}{(A) \text{ Estándar}} \times 200 (\text{Conc. del estándar}) = \text{mg / dL de Colesterol en la muestra}$$

Determinación de HDL colesterol

Método colorimétrico sin precipitación para la determinación de HDL

Fundamento

Las lipoproteínas de alta densidad se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (colesterol LDL y VLDL) mediante el agregado de sulfato de Dextrán de PM 50.000 en presencia de iones Mg^{++} (polímero de glucosa de cadena larga que contiene 17-20 por ciento de azufre). El sobrenadante producto de la centrifugación se encuentra el colesterol HDL. El reactivo emplea el sistema enzimático de colesterol oxidasa / peroxidasa y con la colorimetría según Trinder (Fenol/4-Ami-nofenazona) se procede a la lectura a 505 nm en espectrofotómetro.

Procedimiento

1. Se utilizó 500 μ L de muestra (plasma) y se mezcló con 50 μ L de reactivo previamente preparado (según indicaciones del proveedor).
2. Se homogenizo la mezcla por un tiempo de 20 a 30 segundos.
3. Se refrigeró el homogenizado a temperatura de 2 a 8 °C por 40 minutos.
4. Se centrifugó lo refrigerado a 3000 rpm por un tiempo de 15 minutos.
5. Se retiró el sobrenadante para realizar la reacción del reactivo enzimático.
6. Preparación de ensayo con reactivo2 (reactivo colesterol enzimático).

	Reactivo2	Estándar	Sobrenadante
Sobrenadante (μL) (suero)	-	-	100,0
Estándar (μL)	-	20,0	-
Reactivo2 (mL)	2,0	2,0	2,0

Condiciones del ensayo:

- Longitud de onda..... 505 nm
- Temperatura..... 37 °C.

Calculo

La fórmula a utilizar es la siguiente:

$$\frac{(A) \text{ Muestra}}{(A) \text{ Patron}} \times 45.7 = \text{mg/dL Colesterol-HDL en la mues}$$

$$\text{Concentracion del Patron (Valor Referencial)} = 45.7 \text{ mg/dL}$$

Determinación de LDL colesterol

La fórmula de Friedewald es un método indirecto que nos permite conocer la fracción LDL-colesterol (LDL) si conocemos el colesterol total (CT), la fracción HDL-colesterol (HDL) y los triglicéridos (TG). El dato de LDL obtenido con esta fórmula demuestra ser tres veces más sensible que el obtenido al determinarse únicamente a partir del colesterol total. Método enzimático mediante reactivo precipitante para separación de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Cálculo: (Formula de Friedewald)

$$\text{LDL-Colesterol (mg/dL)} = \text{Colesterol total} - \frac{(\text{HDL-Colesterol} + \text{Trigliceridos})}{5}$$

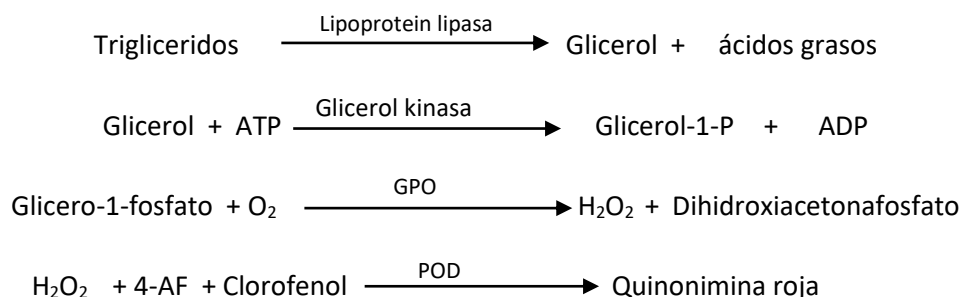
Determinación de triglicéridos

Método enzimático colorimétrico GPO/POD

Fundamento

Los triglicéridos son desdoblados en glicerol y ácidos grasos mediante lipoproteinlipasa (LPL). El glicerol así producido se determina en forma enzimática mediante la fosforilación. El glicerol es fosforilado por glicerolfosfato oxidasa (GPO) y ATP en presencia de glicerol quinasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina -5-difosfato (ADP). El G3P es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido de hidrogeno (H_2O_2) por GPO. Al final, el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) y p-clorofenol, reacción catalizada por la peroxidasa (POD) con formación de una quinonimina roja cuya absorbancia se lee a 505 nm.

Mecanismo de reacción:



Procedimiento

1. Se utilizó 10,0 µL de plasma sanguíneo y se mezcló con 1,0 mL de reactivo
2. Se homogenizó la mezcla por un lapso de 30 segundos.
3. Se incubó el homogenizado a una temperatura de 37 °C lo por 5 minutos.
4. Se retiró el sobrenadante y se procedió con la lectura.
5. Preparación de ensayos y tratamiento de la muestra.

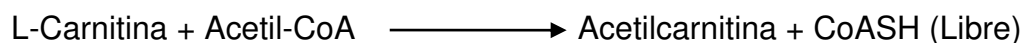
	Blanco	Estándar	Muestra
Muestra (µL)	-	-	10,0
Estándar (µL)	-	10,0	-
Reactivo2 (mL)	1,0	1,0	1,0

Determinación de L-carnitina

Método colorimétrico por oxido-reducción

Fundamento

La cuantificación de la L-carnitina es por método indirecto, mediante la cuantificación del CoA liberado producto de la reacción de la l-carnitina con acetil-CoA por medio de la enzima convertidora de carnitina



Reacción oxido-reducción:

CoASH (Libre) + Reactivo Probe \longrightarrow Complejo (color amarillo)

El grupo sulfhídrico de la CoASH reacciona en una segunda reacción con el reactivo Probe (10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine), por óxido-reducción se forma un complejo color amarillento.

Procedimiento

1. Desproteinizado, se trató las muestras (500 μ L) con ácido perclórico PCA 10% (100 μ L).
2. Se centrifugó a 13000 g por 10 minutos a fin de remover los materiales insolubles.
3. Se neutralizó con solución de KOH (reactivo BioVision ®), se tomó 300 μ L de la solución anterior, procediendo a adicionar la solución buffer del kit del reactivo.
4. Se realizó la medición a 540 nm.

400 μ L (plasma) + 100 μ L (PCA) \rightarrow 500 L (nueva solución)

300 μ L + 17 μ L (buffer) \rightarrow 317 μ L

30 μ L (para lectura)

*Estos 30 μ L de volumen final contiene 22.712 μ L de la muestra sérica inicial.

	Muestra	Estándar	Blanco
Muestra (μL)	30	-	-
Estándar (μL)	-	30	-
Buffer (μL)	20	20	-
Reactivo MIX (μL)	50	50	50

Ecuación general para la concentración del L-carnitina:

$$[]_{\text{Muestra L-Carnitina}} = \frac{[]_{\text{Standar}} \times \text{Abs}_{(\text{Muestra})}}{\text{Abs}_{(\text{Standar})}} \times \frac{100}{V_{\text{vol}}}$$

Ecuación del factor:

$$\text{factor} = \frac{[]_{\text{Estándar}}}{\text{Abs}_{(\text{Standar})}} \times \frac{100}{V_{\text{vol}}}$$

Se tomó el valor de la absorbancia obtenida del protocolo de la curva del estándar

$$\frac{[]_{\text{Estándar}}}{\text{Abs}_{(\text{Standar})}} = \frac{6}{0,591} = 10,16$$

Reemplazando en la ecuación del factor:

$$\text{Factor} = 10,16 \times \frac{100}{22,71}$$

$$\text{Factor} = 44,74$$

En el presente trabajo se tomarán como valores normales los indicados en la tabla N° 02 a fin de contrastar los resultados obtenidos.

Tabla N° 02 – Concentraciones para perfil lipídico plasmático

Componentes Plasmáticos	Valores mg/dL
Colesterol (elevado)	> 200,0
Colesterol LDL (elevado)	> 100,0
Colesterol HDL (elevado) ♀	< 50,0
Colesterol HDL (elevado) ♂	< 40,0
Triglicéridos elevado	> 150,0
Glucemia (alterada)	> 100,0
IMC (obeso tipo I)	> 25,0

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).

*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults .Final Report. NIH
Publication No.02-5215 September 2002; 106:3143.*

2.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.00 y Microsoft Office Excel para Windows. Se efectuó un análisis descriptivo para la media aritmética, valores mínimos, máximos, desviación estándar y coeficiente de variación. Las pruebas de contrastes de medias muestrales con un 95% de confiabilidad fueron: Prueba de Test Student para datos paramétricos y Prueba de Mann-Whitney para no paramétricos. Evaluaciones preliminares para el análisis utilizadas fueron: Test de Normalidad (Test de Anderson Darling) y Homogeneidad de Varianza (Test Levene).

Las pruebas de correlación utilizadas para evaluar la variable dependiente L-carnitina versus sus variables independientes del perfil lipídico, glucosa y IMC fueron: Correlación de Spearman y Correlación de Pearson.

III. RESULTADOS

3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En los siguientes cuadros se presentan los resultados obtenidos del análisis descriptivo de un total de 57 muestras, divididas en 4 grupos de estudio.

Tabla Nº 03 - Estadística descriptiva de L-carnitina por género y altitud.

Sexo	Altitud	L-Carnitina ($\mu\text{mol/L}$)					
		Nº Casos	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef.Var.
Femenino	NM	11	54.12	48.22	61.13	4.84	8.94 %
	ALT	10	14.24	7.12	20.40	4.26	29.93 %
Masculino	NM	20	14.67	1.34	36.15	9.14	62.29 %
	LT	16	25.99	13.24	56.06	13.21	50.82 %

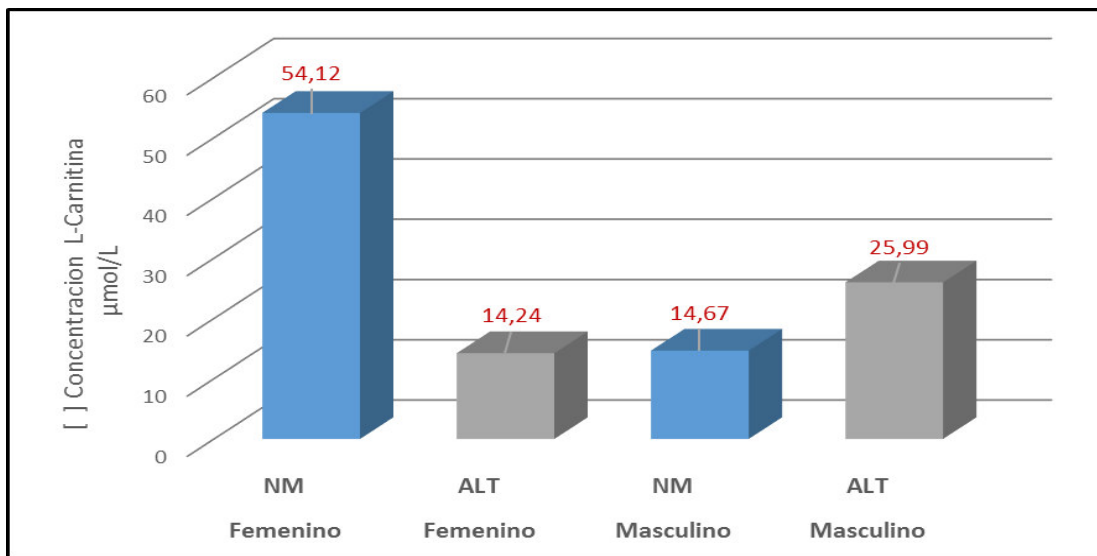


Gráfico Nº 07 - Niveles de L-carnitina según género y altitud.

En el análisis de L-carnitina plasmática la media muestral para el sexo femenino a nivel del mar (F-NM) es 54.12 $\mu\text{mol/L}$ y en altura (F-ALT) 14.24 $\mu\text{mol/L}$, sus coeficientes de variación muestra mayor homogeneidad para las muestras a nivel del mar con un 8.94 % de dispersión a diferencia de un 29.93 % de dispersión para los habitantes en altura.

En el caso de las muestras masculinas, la media a nivel del mar (M-NM) es 14.67 $\mu\text{mol/L}$ y en altura (M-ALT) 25.99 $\mu\text{mol/L}$. Ambas muestras registran marcada heterogeneidad de valores.

Tabla Nº 04 - Frecuencia de concentración de L-carnitina plasmática en población masculina.

Sexo	Altitud	Concentración	Condición	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Masculino	NMA(nivel del mar)	0.0 a 29.0 $\mu\text{mol/L}$	Deficiente	18	90%
		30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$	Normal	2	10%
		50.0 a mas $\mu\text{mol/L}$	Superior	-	
		Total		20	100%
	ALT (en altura)	0.0 a 29.0 $\mu\text{mol/L}$	Deficiente	10	62,50%
		30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$	Normal	5	31,30%
		50.0 a más $\mu\text{mol/L}$	Superior	1	6,30%
		Total		16	100%

Tabla Nº 05 - Frecuencia de concentración de L-carnitina plasmática en población femenina.

Sexo	Altitud	Concetración	Condición	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Femenino	NMA(nivel del mar)	0.0 a 29.0 $\mu\text{mol/L}$	Deficiente	-	-
		30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$	Normal	3	27%
		50.0 a mas $\mu\text{mol/L}$	Superior	8	72,30%
		Total		11	100%
	ALT (en altura)	0.0 a 29.0 $\mu\text{mol/L}$	Deficiente	10	100,00%
		30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$	Normal	-	
		50.0 a más $\mu\text{mol/L}$	Superior	-	
		Total		10	100%

Tabla Nº 06 - Estadística descriptiva del colesterol-HDL por género y altitud.

Sexo	Altitud	Colesterol HDL (mg/dL)					
		Nº Casos	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef.Var.
Femenino	NM	11	44.08	30.50	60.60	7.39	16.77 %
	ALT	10	70.02	55.80	83.60	9.44	13.49 %
Masculino	NM	20	46.41	32.20	65.30	8.82	19.00 %
	ALT	16	68.69	52.50	82.00	9.59	13.96 %

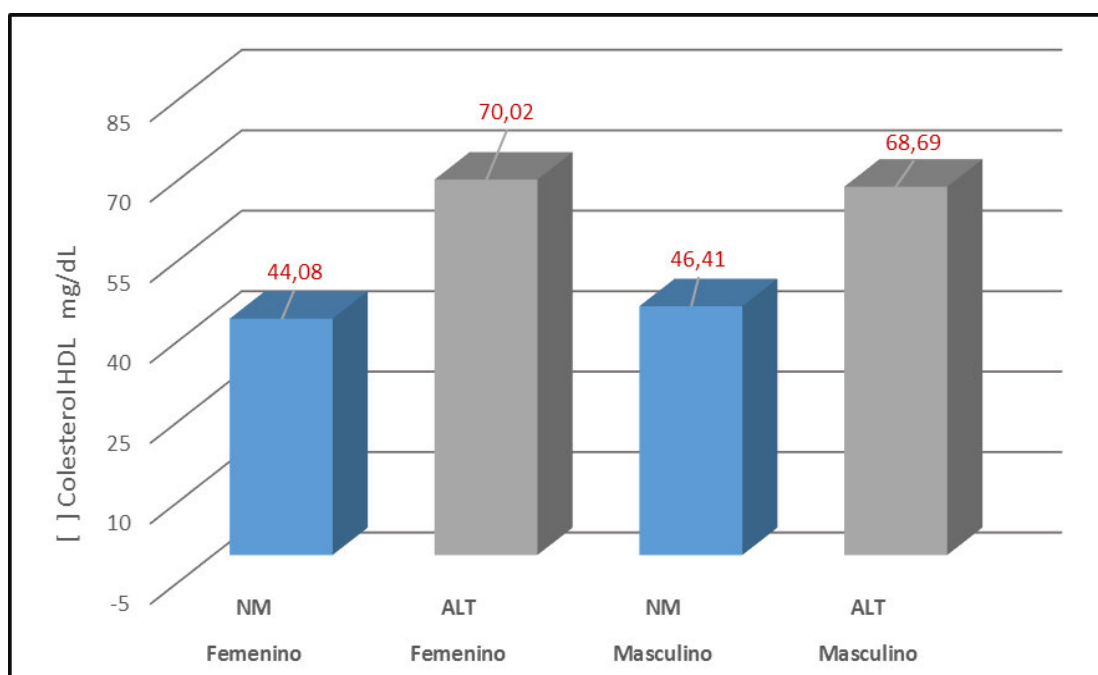


Gráfico Nº 08 - Niveles de colesterol-HDL en hombres y mujeres.

La media para colesterol-HDL sérico en sexo femenino a nivel del mar (F-NM) es 44.08 mg/dL y en la altura (F-ALT) 70.02 mg/dL. En muestras masculinas a nivel del mar (M-NM) es 46.41 mg/L y en altura (M-ALT) 68.69 mg/dL. Sus coeficientes de variaciones muestran homogeneidad con valores.

Tabla N° 07 - Estadística descriptiva de colesterol-LDL por género y altitud.

Sexo	Altitud	Colesterol LDL (mg/dL)					
		Nº Casos	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef.Var.
Femenino	NM	11	113,76	80,26	148,38	25,27	22.21 %
	ALT	10	61,32	15,60	117,10	41,01	66.87 %
Masculino	NM	20	120,34	64,64	178,20	28,30	23.52 %
	ALT	16	53,77	6,80	116,00	30,22	56.20 %

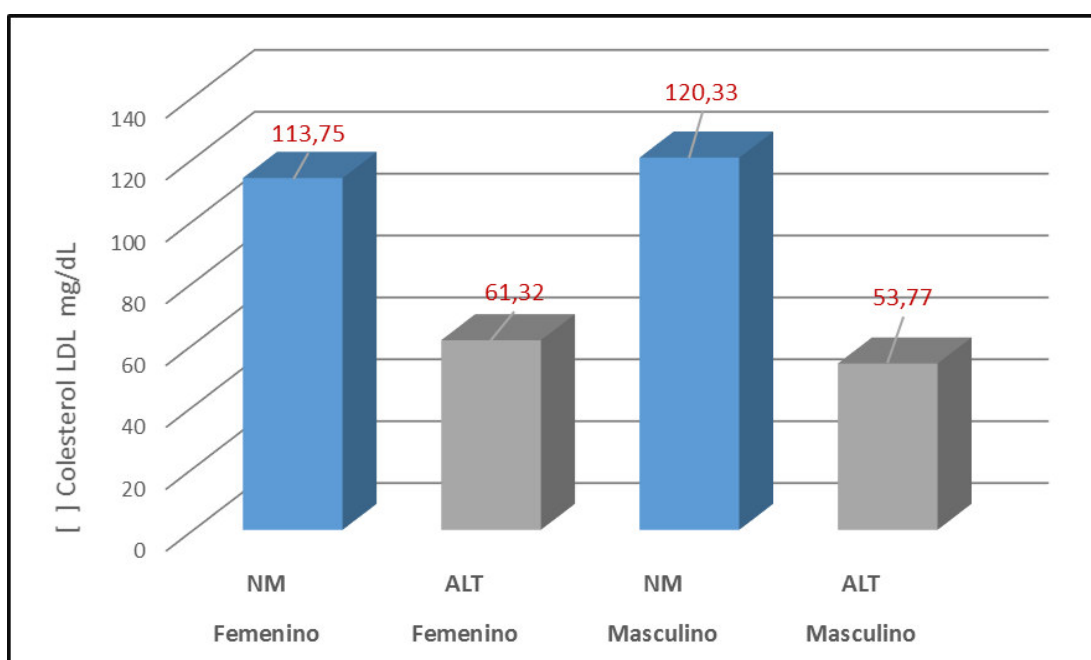


Gráfico N° 09 - Niveles de colesterol-LDL en hombres y mujeres

La media para el colesterol LDL en sexo femenino a nivel del mar (F-NM) es de 113.75 mg/ dL y en altura (F-ALT) 61.32 mg/dL. Las muestras masculinas de colesterol LDL a nivel del mar (M-NM) es 120.33 mg/dL y en altura (M-ALT) 53.77 mg/dl. Los coeficientes de variaciones son superiores al 20 % para los 4 grupos y no muestran homogeneidad.

Tabla Nº 08 - Estadística descriptiva de triglicéridos por género y altitud

Sexo	Altitud	Triglicéridos (mg/dL)					
		Nº Casos	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef.Var.
Femenino	NM	11	108.56	43.70	158.40	31.75	29.25 %
	ALT	10	75.20	38.20	112.40	24.04	31.97 %
Masculino	NM	20	141.83	72.30	211.60	37.94	26.75 %
	ALT	16	88.45	36.00	135.70	24.95	28.21 %

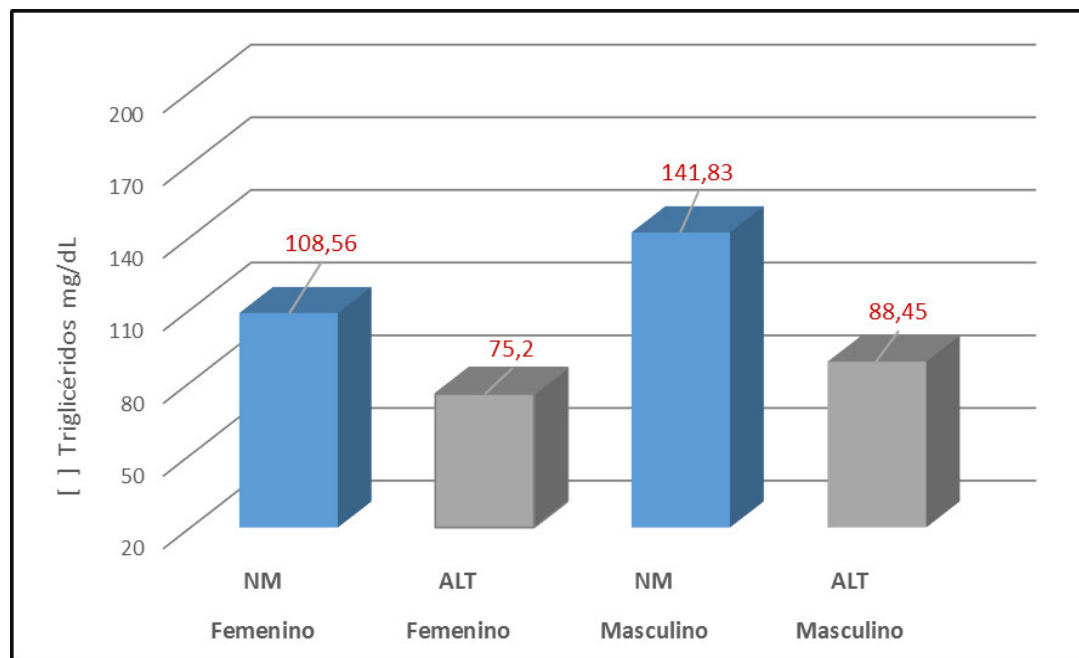


Gráfico Nº 10 - Niveles de los triglicéridos en hombres y mujeres.

Los media para triglicéridos en el sexo femenino a nivel del mar (F-NM) es 108.56 mg/dL y en altura (F-ALT) 75.20 mg/dL. En muestras masculinas a nivel del mar (M-NM) es 141.83 mg/dL y en altura (M-ALT) 88.45 mg/dL.

No se muestran homogeneidad óptima (coeficiente de variación superior a 20.0 %).

Tabla Nº 09 - Estadística descriptiva del colesterol total por género y altitud.

Sexo	Altitud	Colesterol Total (mg/dL)					
		Recuento	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef.Var.
Femenino	NM	11	179.55	146.70	227.30	29.91	16.31 %
	ALT	10	146.38	101.90	195.70	36.91	25.22 %
Masculino	NM	20	195.11	137.30	254.60	30.40	15.58 %
	ALT	16	140.15	93.00	194.00	26.76	19.09 %

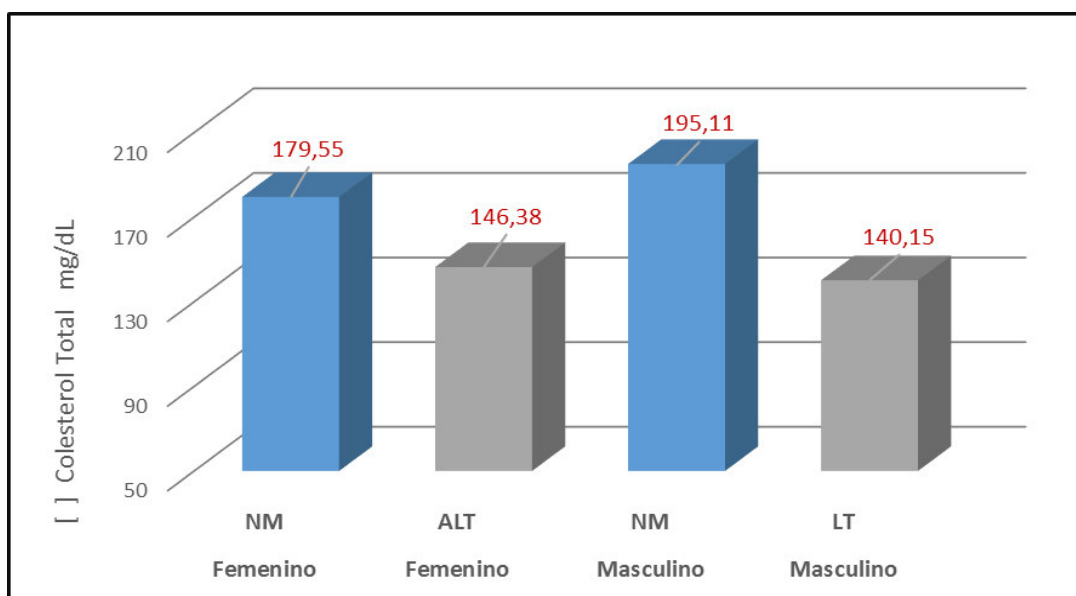


Gráfico Nº 11 - Niveles de colesterol total en hombres y mujeres.

En el análisis de la media del colesterol total para el sexo femenino que habita a nivel del mar (F-NM) es 179.55 mg/dL y en las alturas (F-ALT) 146.38 mg/dL. La media muestral masculina a nivel del mar (M-NM) es 195.11 mg/dL y en la altura (M-ALT) 140.15 mg/dL. Los coeficientes de variación no muestran homogeneidad óptima.

Tabla Nº 10 - Estadística descriptiva de la glucosa por género y altitud.

Sexo	Altitud	Glucosa (mg/dL)					
		Recuento	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	Coef. Var.
Femenino	NM	11	75.45	66.50	88.50	6.38	8.45 %
	ALT	10	89.20	75.70	124.20	14.04	15.74 %
Masculino	NM	20	82.84	72.30	98.30	8.03	9.70 %
	ALT	16	84.46	71.60	115.40	13.92	16.48 %

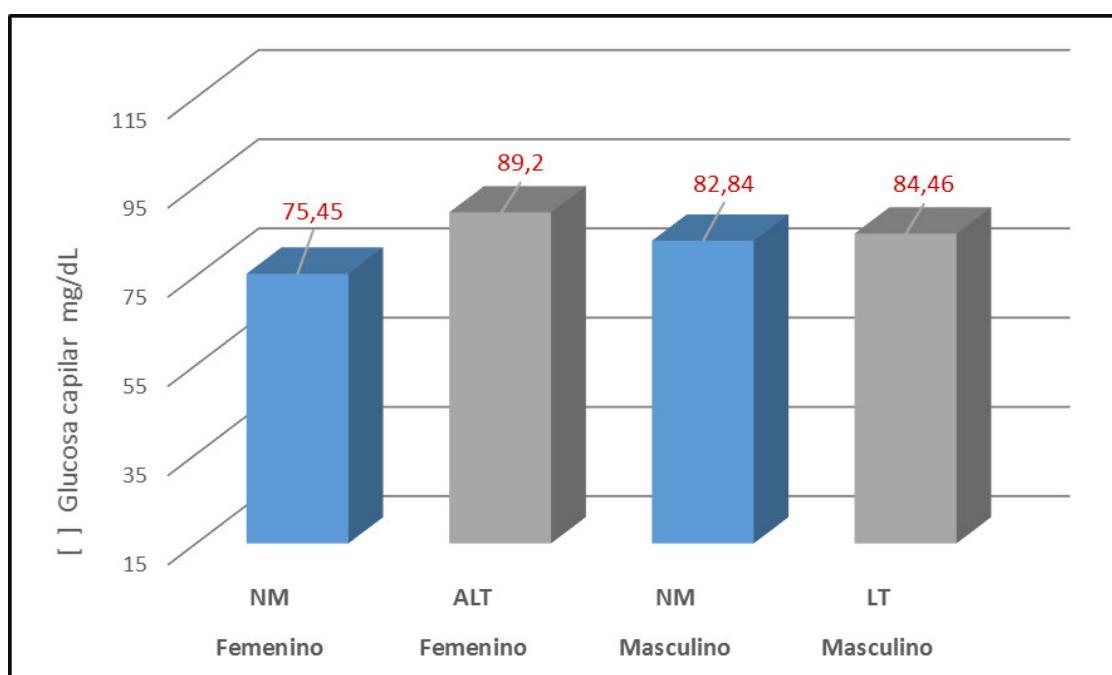
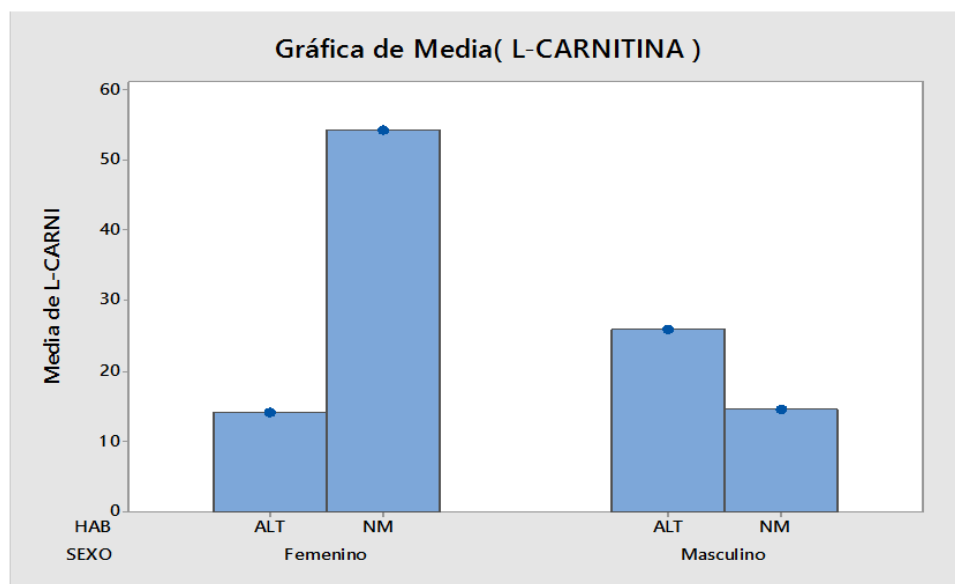


Gráfico Nº 12 - Niveles de glucosa en hombres y mujeres.

La media de glucosa capilar para el sexo femenino a nivel del mar (F-NM) es 75.45 mg/dL y en altura (F-ALT) 89.20 mg/dL. En varones el análisis de glucosa a nivel del mar (M-NM) es 82.84 mg/dL y en las altura (M-ALT) 86.46 mg/dL. Los coeficientes de variación muestran homogeneidad óptima, estos valores de glicemia en condiciones de ayuna están dentro de los rangos normales (< 70 a 100 mg/dL) para todos los casos.

3.2. PRUEBA DE CONTRASTE DE MEDIAS PARA L-CARNITINA

Se busca corroborar la hipótesis del investigador, existiendo diferenciación en las concentraciones plasmáticas de L-carnitina en las grandes alturas respecto con los pobladores del nivel del mar tanto para los géneros femenino y masculino. Se utilizó las pruebas paramétrica de T-Student para población femenina y la no paramétrica de Mann-Whitney para la población masculina.



Gráfica N° 13 - Resumen de medias muestrales para L-carnitina.

Población Femenina

Con un $p\text{-valor}=0,001$ ($p<0.05$), menor al nivel de significancia, se puede concluir que los niveles de L-carnitina reportados en altura son estadísticamente diferenciados con respecto los del nivel del mar, siendo de mayor concentración estos últimos (NM).

Población Masculina

Con un p-valor =0.0006 ($p < 0.05$), valor que es menor al nivel de significancia $\alpha = 0.05$. Por tal se acepta la hipótesis del investigador donde podemos concluir que el nivel de L-carnitina en altura es estadísticamente diferenciado con el del nivel del mar con un 95 % de confiabilidad.

Tabla Nº 11 – Resumen de análisis comparativo de variables según altitud de residencia y género.

SEXO		Altitud	Nº	Media	Desviación estándar	P < 0.05
FEMENINO	HDL	NM	11	44.1	7.39	0.000
		ALT	10	70.0	9.44	
	LDL	NM	11	113.8	25.26	0.020
		ALT	10	61.32	18.37	
	TG	NM	11	108.6	31.75	0.014
		ALT	10	75.2	24.04	
	Colesterol total	NM	11	179.6	29.29	0.033
		ALT	10	146.4	36.91	
	Glucosa	NM	11	75.5	6.38	0.003
		ALT	10	89.2	14.04	
	IMC	NM	11	29.4	4.57	0.017
		ALT	10	25.1	1.49	
MASCULINO	HDL	NM	20	46.4	8.82	0.000
		ALT	16	68.7	9.59	
	LDL	NM	20	120.3	28.30	0.000
		ALT	16	53.77	17.08	
	TG	NM	20	141.8	37.94	0.000
		ALT	16	88.5	24.95	
	Colesterol total	NM	20	195.1	30.40	0.000
		ALT	16	140.2	26.76	
	Glucosa	NM	20	82.8	8.03	n.s.
		ALT	16	84.5	13.92	
	IMC	NM	20	27.7	2.19	0.002
		ALT	16	25.5	1.75	

3.3. PRUEBAS DE CORRELACIÓN (L-carnitina vs. perfil lipídico)

Se investigó si las poblaciones poseen algún tipo de correlación significativa (directa o inversa) entre los valores de L-carnitina y su perfil lipídico e IMC.

Tabla Nº 13 - Correlación Spearman en L-carnitina y perfil lipídico en población femenina a nivel de mar.

Sexo : FEMENINO			L-Carnitina	IMC	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol Total
Rho de Spearman	L-Carnitina	Coef. de correlación	1	0.323	0.542	-0.319	-0.592	-0.369
		Sig. (bil)		0.332	0.085	0.339	0.055	0.264
		N	11	11	11	11	11	11
	IMC	Coef. de correlación	0.323	1	-0.055	-0.545	0.136	-0.591
		Sig. (bil)	0.332		0.873	0.083	0.689	0.056
		N	11	11	11	11	11	11
	Colesterol HDL	Coef. de correlación	0.542	-0.055	1	0.255	-0.373	0.291
		Sig. (bil)	0.085	0.873		0.45	0.259	0.385
		N	11	11	11	11	11	11
	Colesterol LDL	Coef. de correlación	-0.319	-0.545	0.255	1	0.073	,973**
		Sig. (bil)	0.339	0.083	0.45		0.832	0
		N	11	11	11	11	11	11
	Triglicéridos	Coef. de correlación	-0.592	0.136	-0.373	0.073	1	0.182
		Sig. (bil)	0.055	0.689	0.259	0.832		0.593
		N	11	11	11	11	11	11
	Colesterol Total	Coef. de correlación	-0.369	-0.591	0.291	,973**	0.182	1
		Sig. (bil)	0.264	0.056	0.385	0	0.593	
		N	11	11	11	11	11	11

La prueba de Spearman para pobladoras femeninas a nivel del mar (F-NM) muestran que las concentraciones de L-carnitina correlacionadas con las concentraciones del perfil lipídico (HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total) poseen valores $p > 0.05$ en todos sus casos, coeficientes de correlación no son estadísticamente significativos; por lo tanto, no se puede concluir que exista una relación lineal significativa entre dichas variables con respecto al valor de la L-carnitina.

Tabla Nº 14 - Correlación Spearman en L-carnitina y perfil lipídico en población femenina a altura.

Sexo : FEMENINO			L-Carnitina	IMC	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol Total
Rho de Spearman	L-Carnitina	Coef. de correlación	1	-0.055	-0.188	0.115	0.176	0.085
		Sig. (bil)		0.881	0.603	0.751	0.627	0.815
		N	10	10	10	10	10	10
	IMC	Coef. de correlación	-0.055	1	0.212	- 0.394	-0.479	-0.426
		Sig. (bil)	0.881		0.556	0.26	0.162	0.22
		N	10	10	10	10	10	10
	Colesterol HDL	Coef. de correlación	-0.188	0.212	1	-0.867	-,770**	-,857**
		Sig. (bil)	0.603	0.556		0.001	0.009	0.002
		N	10	10	10	10	10	10
	Colesterol LDL	Coef. de correlación	0.115	- 0.394	-0.867	1	0.079	0.176
		Sig. (bil)	0.751	0.26	0.001		0.829	0.626
		N	10	10	10	10	10	10
	Triglicéridos	Coef. de correlación	0.176	-0.479	-,770**	0.697	1	,711*
		Sig. (bil)	0.627	0.162	0.009	0.025		0.021
		N	10	10	10	10	10	10
	Colesterol Total	Coef. de correlación	0.085	-0.426	-,857**	0.997	,711*	1
		Sig. (bil)	0.815	0.22	0.002	0.000	0.021	
		N	10	10	10	10	10	10

La prueba de Spearman para pobladoras femeninas en altura (F-ALT) muestran que las concentraciones de L-carnitina correlacionadas con sus concentraciones del perfil lipídico (HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total) poseen valores $p > 0.05$ en todos sus casos, estos coeficientes de correlación no son estadísticamente significativos; por lo tanto, no se puede concluir que exista una relación lineal significativa entre dichas variables y su respectivo valor de L-carnitina a un 95 % de confiabilidad.

Tabla Nº 15 - Correlación Spearman en L-carnitina y perfil lipídico en población masculina a nivel del mar.

Sexo : MASCULINO			L-Carnitina	IMC	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol Total
Rho de Spearman	L-Carnitina	Coef. de correlación	1	-0.201	0.104	-0.083	0.263	-0.011
		Sig. (bil)		0.395	0.663	0.729	0.262	0.965
		N	20	20	20	20	20	20
	IMC	Coef. de correlación	-0.201	1	-0.017	0.09	0.334	0.261
		Sig. (bil)	0.395		0.942	0.705	0.15	0.266
		N	20	20	20	20	20	20
	Colesterol HDL	Coef. de correlación	0.104	-0.017	1	-0.06	-0.361	0.131
		Sig. (bil)	0.663	0.942		0.801	0.118	0.582
		N	20	20	20	20	20	20
	Colesterol LDL	Coef. de correlación	-0.083	0.09	-0.06	1	0.128	,914**
		Sig. (bil)	0.729	0.705	0.801		0.591	0
		N	20	20	20	20	20	20
	Triglicéridos	Coef. de correlación	0.263	0.334	-0.361	0.128	1	0.316
		Sig. (bil)	0.262	0.15	0.118	0.591		0.175
		N	20	20	20	20	20	20
	Colesterol Total	Coef. de correlación	-0.011	0.261	0.131	,914**	0.316	1
		Sig. (bil)	0.965	0.266	0.582	0	0.175	
		N	20	20	20	20	20	20

La prueba de Spearman para pobladores masculinos a el nivel del mar (M-NM) muestra la correlación entre las concentraciones de L-carnitina y su respectivo perfil lipídico (HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total) no son estadísticamente significativas (valores $p > 0.05$) en todos sus casos, por lo tanto no se puede concluir que existe relación lineal entre las variables contrastadas.

Tabla Nº 16 - Correlación Spearman en L-carnitina y perfil lipídico en población masculina en altura.

Sexo : MASCULINO		L-Carnitina	IMC	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol Total	
Rho de Spearman	L-Carnitina	Coef. de correlación	1	-0.234	-0.405	0.449	0.343	0.48
		Sig. (bil)		0.383	0.12	0.081	0.193	0.06
		N	16	16	16	16	16	16
	IMC	Coef. de correlación	-0.234	1	-0.08	-0.037	0.084	-0.118
		Sig. (bil)	0.383		0.768	0.892	0.758	0.663
		N	16	16	16	16	16	16
	Colesterol HDL	Coef. de correlación	-0.405	-0.08	1	-0.771	-,94	-,723
		Sig. (bil)	0.12	0.768		0.000	0	0.002
		N	16	16	16	16	16	16
	Colesterol LDL	Coef. de correlación	0.449	-0.037	-0.771	1	-,691	0.998
		Sig. (bil)	0.081	0.892	0.000		0.003	0.000
		N	16	16	16	16	16	16
	Triglicéridos	Coef. de correlación	0.343	0.084	-,945	-,691	1	,636
		Sig. (bil)	0.193	0.758	0	0.003		0.008
		N	16	16	16	16	16	16
	Colesterol Total	Coef. de correlación	0.48	-0.118	-,723	0.998	,636	1
		Sig. (bil)	0.06	0.663	0.002	0.000	0.008	
		N	16	16	16	16	16	16

La interpretación del análisis de correlación de Spearman para pobladores masculinos en altura (M-ALT), muestra que la concentraciones de L-carnitina y su respectivo perfil lipídico (HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total) muestran como valores $p > 0.05$ en todos sus casos. Los coeficientes de correlación no son estadísticamente significativas; por lo tanto, no se puede concluir que existe relación lineal entre dichas variables versus la L-carnitina respectivamente con un 95 % de confiabilidad.

3.4. PRUEBA DE CONTRASTE PARA MUESTRAS AGRUPADAS.

Se ha agrupado los valores en función a su altitud de residencia (variable de estratificación), indistintamente del sexo que posean.

Tabla Nº 17 - Contraste de medias para variables agrupadas según altitud de residencia.

Variables	Altitud	Nº casos	Media	Desviación	P < 0.05	Prueba Estadística
Colesterol-LDL	NMA	31	118	27,02	0,00	T-Student
	ALT	26	84,36	18,07		
L-carnitina	NM	31	28,66	20,71	0,77 **	Mann-Whitney
	ALT	26	21,47	12,05		
Colesterol-HDL	NM	31	45,58	8,29	0,00	T-Student
	ALT	26	69,2	9,36		
Triglicéridos	NM	31	130,023	38,85	0,00	Mann-Whitney
	ALT	26	83,36	25,00		
Colesterol Total	NM	31	189,59	30,47	0,00	Mann-Whitney
	ALT	26	142,55	30,49		

** Valor mayor que p ($p < 0,05$)

Con una probabilidad alta de error de 77.9 %, podemos inferir que las concentraciones de L-carnitina en habitantes del nivel del mar no se encuentran diferenciadas respecto a los habitantes a nivel de altura y que los valores reportados producto del análisis son resultados únicamente por el azar. Sin embargo en el perfil lipídico sí existe diferenciación marcada entre las muestras tomadas.

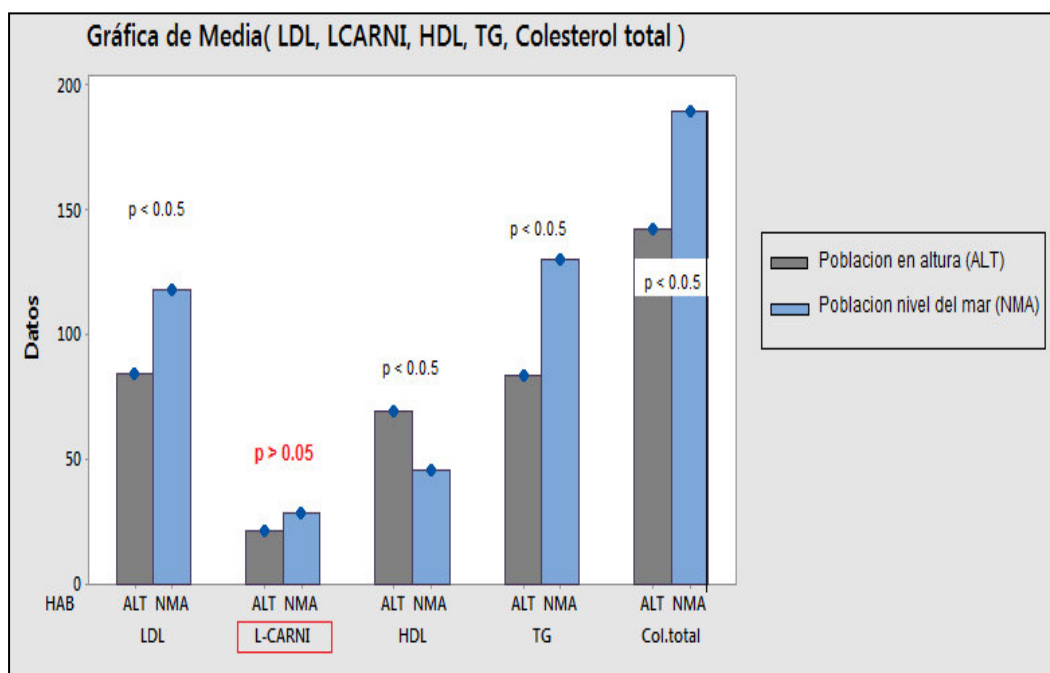


Gráfico N° 14 – Comparación de medias entre habitantes de altura y habitantes a nivel del mar.

3.5. PRUEBAS DE CORRELACIÓN PARA DATOS AGRUPADOS

Tabla Nº 18 - Correlación de Spearman para L-carnitina y perfil lipídico para valores agrupados a nivel del mar.

Variables	L-Carnitina		
	N	Sig. (bilateral)	Coef. correlación
IMC	31	0,487	0,13
Triglicéridos	31	0,079	-0,32
Colesterol HDL	31	0,966	-0,01
Colesterol LDL	31	0,381	-0,16
Colesterol Total	31	0,240	-0,22

Tabla Nº 19 - Correlación de Spearman para L-carnitina y perfil lipídico para valores agrupados en altura.

Variables	L-Carnitina		
	N	Sig. (bilateral)	Coef. correlación
IMC	26	0,787	-0,06
Triglicéridos	26	0,122	0,31
Colesterol HDL	26	0,137	-0,30
Colesterol LDL	26	0,133	0,302
Colesterol Total	26	0,101	0,33

No se encontró correlación significativa para las dos poblaciones agrupadas, tanto a nivel del mar como para habitantes de altura., $p > 0,05$.

IV. DISCUSIÓN

Dada la importancia de la L-carnitina y su rol fundamental en el metabolismo de los ácidos grasos, el presente estudio tiene como objetivo determinar los valores de L-carnitina y explicar la posible relación existente con su perfil lipídico, se procedió confrontando los valores encontrados según las variables de altitud de residencia y sexo, respectivamente. El análisis de información de los valores encontrados fue bajo dos formas: a) Análisis de segmentación basada en sexo femenino, masculino, y altitud de residencia y b) Análisis de agrupación por altitud de residencia indistintamente del género al que pertenecen las muestras.

El presente estudio reunió un total de 57 personas, agrupadas según altitud de residencia, 26 de ellos residen en las alturas (provincia de Pampa Cangallo) y 31 viven en el nivel del mar (provincia de Lima). Los principales inconvenientes encontrados en la ejecución de esta investigación fueron la disponibilidad de pobladores y el número de muestras debido a la poca afluencia de campesinos hacia el Centro de Salud de Pampa Cangallo.

Los estudios de Opalka JR y col ⁴⁸ indican que la concentración plasmática y muscular de L-carnitina varía en función de la composición corporal, edad, sexo y hábito alimenticio. El valor medio de L-carnitina en la población masculina en las grandes alturas es de 25.99 $\mu\text{mol/L}$. La distribución porcentual de los datos son: el 62.5 % alcanza la concentraciones por debajo del promedio mínimo permitido

(menor a 30.0 $\mu\text{mol/L}$), el 31.30 % poseen concentraciones en el rango óptimamente normal (de 30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$) y el 6.25 % poseen valores superiores ($>50.0 \mu\text{mol/L}$).

Los valores observados de L-carnitina en la población masculina a nivel del mar ha tomado una muestra de 20 pobladores, éstos poseen una media muestral de 14.66 $\mu\text{mol/L}$. La distribución porcentual de los datos son: Un 90 % alcanza la concentración por debajo del promedio ($< 30.0 \mu\text{mol/L}$), 10 % posee valores normales (30 a 50 $\mu\text{mol/L}$) y ninguno posee valores superiores mayor ($> 50.0 \mu\text{mol/L}$).

Ambas muestras masculinas poseen altos coeficientes de dispersión: 50.82 % para M-ALT y 62.29 % para M-NM, esto confirma que la concentración sérica de L-carnitina es variable. Según *Brass E.* dicha concentración sérica se encontraría influenciada por múltiples factores tales como: la síntesis hepática, resorción intestinal, excreción renal, distribución tisular ³³, variables que no se monitorearon en este estudio.

Según Harper P. y Wadstrom en sus estudios de 1993 ^{46,47} deducen los niveles normales establecidos para L-carnitina entre 30.0 a 50.0 $\mu\text{mol/L}$, el presente trabajo reporta para ambas poblaciones masculinas valores que se encuentran por debajo del valor referencial siendo el de mayor incidencia en habitantes del nivel del mar con respecto a los de altura.

Según los estudios de Rebouche y Engel en 1984, la mayor fuente de L-carnitina se encuentra en los productos cárnicos característica singular de la alimentación de

los pobladores de las grandes alturas que según el estudio de consumo y bebidas elaborado por el INEI, la carne de ganado ovino y vacuno supera el consumo per cápita comparado con la costa en pobladores del nivel del mar (ver anexo N° 03), este hábito alimenticio podría estar influenciando los valores reportados, pero también hay otros factores que están influenciando en la concentración plasmática encontrada.

Los varones de la muestra tomada en altura poseen mayor concentración de L-carnitina plasmática estadísticamente significativa respecto a la muestra de varones del nivel del mar, esto corrobora parcialmente la hipótesis del presente estudio.

Los valores observados de L-carnitina en la población femenina en las grandes alturas posee una media de 14.23 $\mu\text{mol/L}$, el 100 % de las muestras se encuentran por debajo del promedio ($< 30.0 \mu\text{mol/L}$), cuyo valor es deficitario.

En la población femenina a nivel del mar conformado por 11 pobladores, con una media de 54.12 $\mu\text{mol/L}$. La distribución porcentual de 72.7 % alcanza concentraciones superiores a 50.0 $\mu\text{mol/L}$, el 27.3 % posee valores normales permitidos, en esta población no se reporta cantidades deficitarias.

El análisis por agrupación de muestras, en donde se consideró solo la altitud de residencia indistintamente del género al que pertenecían, nos reportó que, aparentemente los pobladores que habitan a nivel del mar poseen mayor concentración de L-carnitina, evaluando mediante la prueba de Mann-Whitney con un p-valor de 0,77 ($p > 0,05$) se rechaza esta hipótesis.

Según Opalka JR, Gelllerichy col. Realizaron investigaciones en una población japonesa relacionando concentraciones de L-carnitina libre sérica con las variables sexo y edad, llegando a confirmar que aproximadamente la concentración para la población femenina es 25% menor que los masculinos ⁴⁸, los pobladores de Pampa Cangallo difieren de tales conclusiones posiblemente por variaciones hormonales de género.

La variabilidad hormonal de estrógenos (estradiol) en la población femenina tiene relación con la edad, estos cambios producen variaciones en sus efectos neuroendocrinológicos que regulan el ciclo reproductivo y el metabolismo energético. Dodds y col reportaron que la relación en la secreción de estradiol disminuye según las mujeres se acerquen al periodo menopaúsico (edad mayor a 40 años); además, el tiempo de secreción del estradiol es de 3 días por periodo ovárico ⁴⁹. Las concentraciones de estradiol sérico basal son similares tanto en adultos jóvenes de la altura (4340 m) como a nivel del mar, disminuyendo con la edad a nivel del mar pero no en la altura ⁵⁰. Takiyama N, Matsumoto Ky col. demostraron la correlación negativa significativa entre L-carnitina y el estradiol sérico en mujeres ($r = -0.55 \wedge p < 0.01$) ⁵¹, por tal motivo se especula que estas variaciones hormonales puedan influir en la concentración de L-carnitina plasmática en la población femenina del presente estudio.

Los resultados de las pruebas de correlación lineal entre los valores de L-carnitina con su respectivo perfil lipídico no han demostrado ninguna asociación significativa. Sin embargo, si se ha confirmado significativamente ($p < 0.05$) la asociación entre algunos valores del mismo perfil lipídico: El HDL mantiene una relación de

asociación inversa tanto para los valores de triglicéridos y colesterol total para ambos sexos en la altura. Sin embargo, los valores de triglicéridos y colesterol total demuestran una relación de asociación positiva para ambos sexos en las alturas. En cuanto al perfil lipídico se corrobora que el colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos se encuentran disminuidos en los habitantes adultos de la altura respecto a los que habitan a nivel del mar⁵².

V. CONCLUSIONES

Del presente estudio sobre los niveles plasmáticos de carnitina y su relación con el perfil lipídico en poblaciones sedentarias que habitan a nivel del mar y en las grandes alturas podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- La concentración de L-carnitina plasmática en pobladores masculinos de las alturas es mayor comparado con los pobladores que habitan a nivel del mar.
- No se encontró correlación alguna entre los valores de L-carnitina plasmática y perfil lipídico a nivel del mar ni en las grandes alturas.
- La concentración de L-carnitina plasmática en pobladoras femeninas de las alturas es menor que en pobladores del nivel del mar.
- Los valores del perfil lipídico en los pobladores que habitan en las alturas del distrito de Pampa Cangallo comparado con los que habitan a nivel del mar, son menores tanto para triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total y en el caso del colesterol HDL el valor es mayor.
- Los valores de L-carnitina tanto a nivel del mar como en las grandes alturas, ambos presentan valores menores a los reportados por otros autores a nivel internacional.

ANEXOS

Anexo N° 01 – Datos recopilados de la población femenina

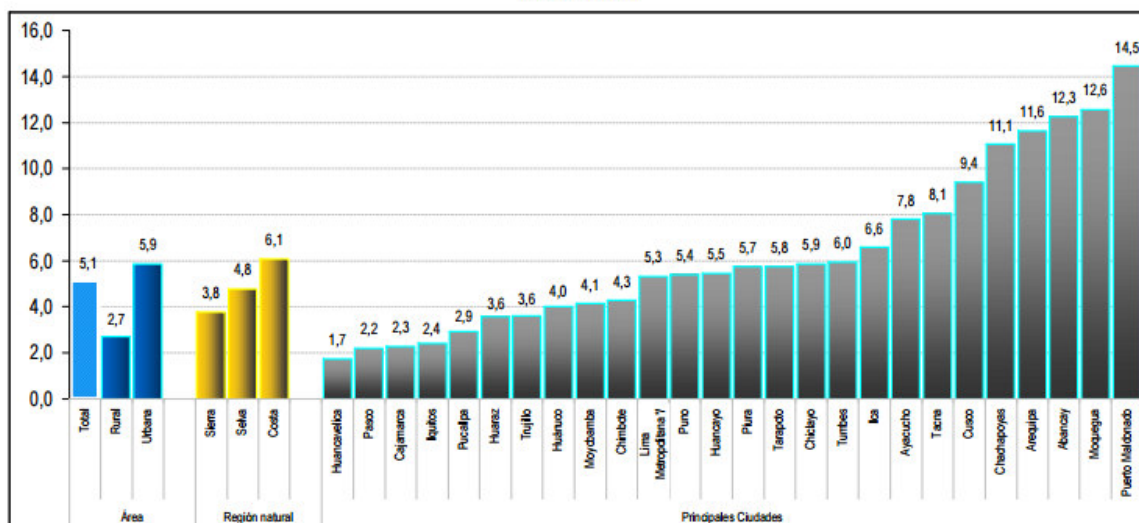
Habitad	L- Carnitina <i>μmol/ml</i>	IMC <i>(Kg/m²)</i>	HDL- Colesterol <i>(mg/dL)</i>	LDL- Colesterol <i>(mg/dL)</i>	Triglicéridos <i>(mg/dL)</i>	Colesterol total <i>(mg/dL)</i>	Glucosa <i>(mg/dL)</i>
NM (a nivel mar)	51.72	33.60	43.80	146.2	156.00	221.20	66.50
	61.13	32.40	48.70	80.26	88.70	146.70	79.80
	59.75	22.50	60.60	148.3	91.60	227.30	79.10
	59.01	30.20	40.00	109.16	43.70	157.90	71.40
	54.85	39.00	42.60	87.32	117.40	153.40	81.70
	59.01	29.40	44.70	100.02	91.40	163.00	76.00
	48.22	26.40	30.50	121.62	114.40	175.00	70.50
	48.37	25.90	42.70	143.12	107.90	207.40	88.50
	51.21	26.90	49.10	128.68	109.10	199.60	71.50
	52.40	31.00	42.50	85.48	115.60	151.10	70.20
	49.66	26.00	39.70	101.12	158.40	172.50	74.80
	20.40	24.84	66.20	93.00	72.00	171.30	124.20
ALT (en alturas)	8.99	24.24	70.30	73.00	67.00	143.60	92.22
	17.49	27.43	77.80	101.00	42.50	101.90	80.15
	12.53	26.48	60.50	115.00	90.50	195.70	96.36
	13.53	26.12	83.60	70.00	68.70	114.80	76.80
	14.93	23.53	55.80	66.00	112.40	194.90	88.80
	14.09	26.17	75.00	95.00	38.20	115.10	82.00
	19.90	22.65	68.60	106.00	95.50	185.20	90.60
	7.12	24.16	81.70	78.00	66.70	115.10	75.70
	13.40	25.63	60.70	93.00	98.50	126.20	85.20

Anexo N° 02 – Datos recopilados de la población masculina

Habitad	L-Carnitina <i>μmol/L</i>	IMC <i>Kg/m2</i>	HDL-Colesterol <i>(mg/dL)</i>	LDL-Colesterol <i>(mg/dL)</i>	Triglicéridos <i>(mg/dL)</i>	Colesterol total <i>(mg/dL)</i>	Glucosa <i>(mg/dL)</i>
ANM (nivel mar)	14.34	26.50	58.20	64.64	72.30	137.30	85.20
	9.80	32.00	34.50	132.80	204.50	208.20	80.60
	36.15	27.60	40.20	82.24	187.80	160.00	73.80
	1.34	30.20	32.20	125.58	211.60	200.10	75.30
	8.07	32.00	65.30	131.44	136.30	224.00	75.10
	29.98	27.90	58.90	139.34	159.80	230.20	75.90
	35.26	27.20	36.40	123.00	156.10	190.70	88.30
	11.90	30.10	49.00	75.76	117.20	148.20	93.30
	13.65	27.20	47.10	109.80	197.50	196.40	72.30
	9.47	25.60	50.00	122.30	119.50	196.20	87.50
	13.00	26.80	47.50	129.10	119.50	200.50	94.50
	19.42	27.10	48.60	178.20	139.00	254.60	78.10
	12.23	25.20	35.80	117.48	143.60	182.00	73.50
	10.71	29.20	40.70	84.90	121.50	149.90	80.20
	14.59	24.50	54.60	106.16	160.20	192.80	79.90
	13.53	27.60	49.70	165.52	142.90	243.80	98.30
	10.35	30.20	49.90	124.92	138.40	202.50	80.10
	8.32	26.40	48.90	111.70	105.00	181.60	85.10
	15.32	26.20	41.50	138.28	124.60	204.70	83.30
	5.88	25.30	39.20	143.46	79.20	198.50	96.40
ALT (en alturas)	26.95	26.15	80.50	78.00	60.00	140.20	88.10
	45.84	27.30	61.00	87.00	95.00	143.00	84.10
	19.87	26.64	52.50	53.00	131.65	145.20	77.20
	20.26	24.54	69.30	77.00	93.50	128.00	81.00
	56.06	23.10	72.00	91.60	88.20	121.20	72.30
	13.24	24.34	72.00	90.50	88.20	133.60	77.00
	18.64	24.54	69.00	77.00	92.00	127.00	105.40
	14.01	28.13	79.00	97.00	36.00	93.00	82.00
	13.74	27.51	82.00	67.00	67.00	110.00	75.00
	31.71	26.17	57.00	64.00	105.00	194.00	87.00
	14.01	23.10	72.00	91.60	88.20	133.60	77.00
	18.64	26.13	80.50	78.00	60.00	125.60	75.50
	13.74	27.30	61.00	87.00	95.00	137.40	72.30
	38.79	26.64	52.50	53.00	135.70	190.20	71.60
	31.71	24.34	70.60	120.00	87.80	174.00	110.50
	38.68	22.60	68.10	70.00	92.00	146.40	115.40

Anexo N° 03 – Consumo per cápita de carne de vacuno según lugar de residencia.

Perú: Consumo promedio per cápita anual de carne de vacuno, según ámbito geográfico y principales ciudades
(Kg./persona)



1/ Incluye Provincia de Lima y la Provincia Constitucional del Callao.

Fuente: INEI-Encuesta Nacional de Presupuestos Familiares 2008-2009.

Anexo N° 04 – Consumo per cápita de carne de vacuno según región.

Perú: Consumo promedio per cápita anual de carne por ámbito geográfico, según principales tipos de carne
(Kg./persona)

Principales tipos de carne	Total	Lima Metropolitana 1/	Resto País	Área		Región natural		
				Urbana	Rural	Costa	Sierra	Selva
Aves de corral	0,6	0,0	0,9	0,4	1,5	0,2	0,6	2,7
Carne de camero	1,7	0,4	2,3	1,3	2,8	0,5	4,1	0,3
Carne de cerdo	1,0	0,8	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	1,3
Carne de otras aves 2/	0,4	0,8	0,2	0,5	0,1	0,7	0,1	0,1
Carne de vacuno	5,1	5,3	5,1	5,9	2,7	6,1	3,8	4,8
Carnes varias 3/	0,9	0,1	1,2	0,6	1,7	0,3	1,8	0,9
Gallina	0,6	0,8	0,5	0,7	0,4	0,9	0,2	0,6
Menudencias 4/	3,5	4,7	2,9	3,9	2,0	3,9	2,9	3,0
Pollo	17,4	26,1	13,4	21,0	4,9	24,0	8,5	11,9

1/ Incluye Provincia de Lima y la Provincia Constitucional del Callao.

2/ Incluye carne de pato, pavo, codorniz y otros.

3/ Incluye carne de alpaca, cabrito, conejo, cuy, mono, venado y otros.

4/ Incluye menudencia de ave, res y otros.

Fuente: INEI-Encuesta Nacional de Presupuestos Familiares 2008-2009.

Anexo N° 05 – Reactivos para determinación de perfil lipídico



Anexo N° 06 – Reactivos para la determinación de L-carnitina



Anexo N° 07 – Reactivos para la determinación de glucosa



VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badui S. Química de los alimentos. Addison Wesley Longman de México 1999; México D.F., México. 300.
2. Coultate T. Manual de química y bioquímica de los alimentos. España, Zaragoza: Editorial Acribia 1998; 366.
3. Potter N, Hotchkiss J. Ciencia de los Alimentos. España, Zaragoza: Editorial Acribia 1999; 667.
4. Mora, Rafael J.F. Soporte nutricional especial. Colombia: Editorial Médica Panamericana (2002); 251.
5. Ruiz M., Araya H., Atalaya E., Soto D. Nutrición y salud, Departamento de nutrición. Chile, Santiago: Facultad de Medicina, Universidad de Chile. (1996) 454.
6. Stadler D, Chenard C, and Rebouche. Effect of dietary macronutrient content on carnitine excretion and efficiency of carnitine reabsorption. Am. J. Clin. Nutr. 1993; 58:868-872.
7. Y.-S. Cha et al. Effects of Exercise Training and/or High Fat Diet on Lipid Metabolism and Carnitine Concentrations in Rats. Nutrition Research. 1999; 19-6: 938.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade. Brasileira de Cardiologia. Arq.Bras Cardiol. 2007; 88(1):2-19.
9. Gamboa R. Fisiología y fisiopatología cardiovascular durante la exposición aguda a la altura. Acta Andina 1998; 7(1): 35-46.

-
10. Rojas Jaramillo "Aspectos Fisiológicos en la Adaptación a la Hipoxia Altitudinal". Acta biológica Colombiana 2002; 5(7):5-16
 11. Velásquez T., Martínez C., Florentini E. "Actividad física en altura".
1 Publicación del Centro de Investigaciones Instituto de Biología Andina UNMSM 1970; 1(1). 5-16.
 12. Nilsson I. Hypoxia, PDGF and VEGF in vascular development. Suecia: Universidad Uppsala; 2006. 25
 13. Piedra A, Marticorena E. y Muro, M. Lípidos en individuos normales de altura y de nivel del mar a propósito del proceso de envejecimiento en la altura. Arch. Biol. Andina 1981; 11(14): 220-225
 14. Mazzes RB, Picon-Reátegui. Body temperature of basal and sleeping Andean natives at high altitude. Aero Space Medic 1969; 40:6-9p.
 15. Gonzáles G. "Metabolismo en las grandes alturas" Acta Andina 2001; 9 (1-2):31-42p
 16. Baker P. "Un estudio de los aspectos biológicos y sociales de la migración andina". Arch. Biol. Andina 1977; 7(2):63-82
 17. Bellido D. Perfil Lipídico en habitantes aborígenes de altura. Universidad Mayor de San Andrés Facultad de Farmacia y Bioquímica (1982): 89-90
 18. Hill NE, Stacey MJ, Woods DR. Energy at high altitude. Jr Army Med Corps 2011; 157(1):43-48
 19. Verratti V., Falone S., Doria C., Pietrangelo T. Kilimanjaro Abruzzo expedition: Effects of high-altitude trekking on anthropometric,

-
- cardiovascular and blood biochemical parameters. *Sport Sci Health* 2015; 11(3):271-278
20. Ranhotra H.S., Sharma R. Moderately high altitude habitation modulates lipid profile and alkaline phosphatase activity in aged Khasis of Meghalaya. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2010; 25(1):51-56
21. H. Seim, K. Eichler, H-P Kleber. L(-)-carnitine and its precursor, γ -butyrobetaine. In: K. Kramer, P-P Hoppe and L Packer. *Nutraceuticals in health and disease prevention*. Dekker, New York. 2001; 217-256.
22. S. D. R. Galloway y E. M. Broad. "Oral L-Carnitine Supplementation and Exercise Metabolism". *Monatshefte für Chemie*. 2005; 136,1391
23. Heinonen OJ, Takala J, Kvist MH. "Effect of carnitine loading on long-chain fatty acid oxidation". Nurmi Center, University of Turku, Finland. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1994; 65 (1): 13-7
24. Cerretelli P, Marconi C. L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J. Sports Med*. 1990; 11(1): 1-14
25. Cecil J. Nutritional Supplement: Amino acids and their derivatives. *American Journal of Pharmaceutical Education* 2003; 66:159-161
26. Steiber A, Kerner J, Hoppel C. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25: 455-473
27. H. Seim, K. Eichler, H-P Kleber. L-carnitine and its precursor, γ -butyrobetaine. In: K. Kramer, P-P Hoppe and L Packer. *Nutraceuticals in health and disease prevention*. Dekker, New York. 2001; 217-256

-
28. Rebouche C. Carnitine function and requirement during the life cycle. FASEB J. 1992; 6: 3379-3386
 29. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals». Biochem. J. 2002; 361: 417-429
 30. Standler D, Chenard C, and Rebouche C. Effect of dietary macronutrient content on carnitine excretion and efficiency of carnitine reabsorption Am. J. Clin. Nutr. 1993; 58: 868-872
 31. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: Identification and Quantification of urinary and fecal metabolites. J Nutr. 1991; 121(4): 539-546
 32. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl L-carnitine metabolism. Ann NY Acad Sci. 2004; 1033:30-41
 33. Brass E. Pivalate generating produng and carnitine homeostasis in man. Pharmacological review 2002; 54 (4):589-598
 34. Sigma Tau Pharmaceutical Inc. Carnitor Levocarnitine. Gaithersburg. MD 20877, 2002
 35. Gregory S, Kelly N.D. L-carnitine: Therapeutic aplications of a condicionally essential amino Acid. Alternative Medicine Review. 1998;3(5): 345-360
 36. Bremer J. "Carnitine metabolism and functions". PhysiolRev 1983; 63:1420-1468
 37. Elisaf M, et al. "Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients". Am J Nephrol.1998;18(5):416-421

-
38. Fraenkel G, Friedman S. "Carnitine. Vitamins and Hormones" 1957; 15: 73-118
39. Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58(5):660-665
40. Angelidis AS, Smith GM. «Role of glycine betaine and carnitine transporters in adaptation of *Listeria monocytogenes* to chill stress in defined medium». *Applied & Environmental Microbiology*, 2003; 69: 7492-7498
41. Canovas M., Bernal V., Sevilla A., Iborra JL. "Salt stress effects on the central and carnitine metabolisms of *Escherichia coli*". *Biotechnology & Bioengineering* 2007; 96:722-737
42. Van der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, Reneman RS. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev.* 1992; 72(4):881-940
43. Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WE, Valle D (eds). *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 1995; 7: 1501-1533
44. Soukouli V, DiHu JB, Sole E M, Anker SD., *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(18):1660-1673
45. Vacha G.M, Giorcelli G., Siliprandi N., Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients:

-
- decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. Am J Clin Nutr 1983; 38 (4):532-540
46. Harper P., Wadstrom C., Cederblad G. "Carnitine measurement in liver, Muscle Tissue, and Blood in normal subjects". Clin. Chem 1993;39(4): 592-599
47. Rebouche CJ, Engel AG. "Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes, Evidence for alterations in tissue carnitine transport". J Clin Invest 1984;73:857-867
48. Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S. "Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle" 2001 Dec; 47(12): 150-153
49. Dodds, E.C., Goldberg L., Lawson, W. and Robinson, R. 'Estrogenic activity of certain synthetic compounds'. Nature 1938; 141: 247–248
50. Gonzales G. "Endocrinología en las grandes alturas". Acta Andina 1994; 3 (2): 83-111
51. Takiyama N, Matsumoto K. "Age- and sex-related differences of serum carnitine in a Japanese population" J Am Col Nutr. 1998; 17: 71–74
52. Ranhotra HS and Sharma R. "Moderately high altitude habitation modulates lipid profile and alkaline phosphatase activity in aged khasis of Meghalaya" Indian Journal of Clinical Biochemistry" 2010; 25(1): 51-56.